



(51) МПК

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 215/54 (2006.01)

C07D 215/56 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 33/10 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 405/14 (2023.01); C07D 215/54 (2023.01); C07D 215/56 (2023.01); C07D 405/12 (2023.01); A61K 31/47 (2023.01); A61P 33/10 (2023.01)

(21)(22) Заявка: 2020140357, 07.05.2019

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
07.05.2019Дата регистрации:
28.03.2023

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
09.05.2018 EP 18171490.8

(43) Дата публикации заявки: 09.06.2022 Бюл. № 16

(45) Опубликовано: 28.03.2023 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 09.12.2020(86) Заявка РСТ:
EP 2019/061725 (07.05.2019)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2019/215182 (14.11.2019)

Адрес для переписки:
105064, г. Москва, а/я 88, ООО "Патентные
поверенные Квашнин, Сапельников и
партнеры", Квашнин Валерий Павлович

(72) Автор(ы):

ХЮБШ, Вальтер (DE),
ГРИБЕНОВ, Нильс (DE),
ШВАРЦ, Ханс-Георг (DE),
КУЛЬКЕ, Даниель (DE),
БЁМ, Клаудиа (DE),
БЁРНГЕН, Кирстен (DE),
АЛИГ, Бернд (DE),
ЧЖУАНГ, Вей (DE),
ХАЙСЛЕР, Иринг (DE),
ИЛЬГ, Томас (DE),
КЁББЕРЛИНГ, Йоханнес (DE),
КЁХЛЕР, Аделине (DE),
ЛИНДЛЕР, Нильс (DE),
ГЁРГЕНС, Ульрих (DE),
ВЕЛЫЦ, Клаудиа (DE),
ХИНК, Майке (DE)

(73) Патентообладатель(и):
БАЙЕР ЭНИМЭЛ ХЕЛЬС ГМБХ (DE)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: EP 0263209 A2, 13.04.1988. WO
2015078800 A, 04.06.2015. RU 2433125 C2,
10.11.2011. RU 2325387 C2, 27.05.2008.

(54) НОВЫЕ ХИНОЛИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

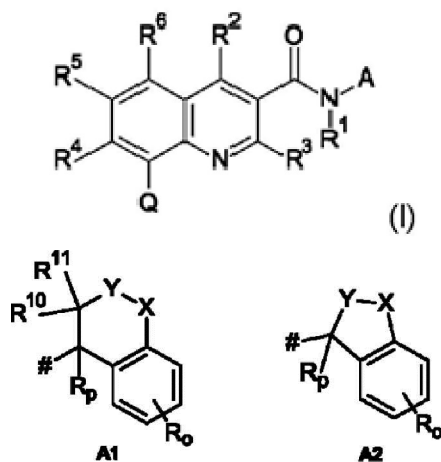
(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области органической химии и фармацевтики, а именно к хинолиновым производным общей формулы (I), в качестве антигельминтных агентов. Раскрывается соединение общей формулы (I), в которой: А представляет собой А1 или А2, о представляет собой 0, 1 или 2, R выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси и циано, R_p выбран из группы, состоящей из водорода, X выбран из группы, состоящей из CR⁷R⁸, O и S, Y представляет собой

CR⁷R⁸ или O, R¹ представляет собой водород или C₁-C₄-алкил, R² выбран из группы, состоящей из тетрагидро-2Н-пиран-4-ила, 3,6 дигидро-2Н-пиран-4-ила, этила и 3-фторазетидин-1-ила, R³ представляет собой водород, R⁴ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -ОН, циано, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, имеющего

от 1 до 5 атомов галогена, предпочтительно водорода, галогена и C₁-C₄-алкокси, более предпочтительно фтора, хлора, метокси и изопропокси, R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода, R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄-алкила, R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄-алкила, R¹⁰ выбран из группы, состоящей из водорода, R¹¹ представляет собой водород, Q представляет собой 2,3,5-трифторфенил, или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически или ветеринарно приемлемая соль, или их смесь. Также раскрывается способ получения соединения общей формулы (I), промежуточное соединение общие формулы (II), где значения радикалов имеют указанные в формуле изобретения значения; фармацевтическая композиция на

основе соединения формулы (I); применение соединения формулы (I) и способ контроля гельминтных инфекций у людей и/или животных. Группа изобретений обеспечивает эффективное лечение и контроль гельминтных инфекций у людей и/или животных. 7 н. и 6 з.п. ф-лы, 10 табл., 7 пр.



RU 2792933 C2

RU 2792933 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 215/54 (2006.01)
C07D 215/56 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 33/10 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 405/14 (2023.01); C07D 215/54 (2023.01); C07D 215/56 (2023.01); C07D 405/12 (2023.01); A61K 31/47 (2023.01); A61P 33/10 (2023.01)

(21)(22) Application: **2020140357, 07.05.2019**(24) Effective date for property rights:
07.05.2019Registration date:
28.03.2023

Priority:

(30) Convention priority:
09.05.2018 EP 18171490.8(43) Application published: **09.06.2022 Bull. № 16**(45) Date of publication: **28.03.2023 Bull. № 10**(85) Commencement of national phase: **09.12.2020**(86) PCT application:
EP 2019/061725 (07.05.2019)(87) PCT publication:
WO 2019/215182 (14.11.2019)Mail address:
105064, g. Moskva, a/ya 88, OOO "Patentnye poverennye Kvashnin, Sapelnikov i partnery", Kvashnin Valerij Pavlovich

(72) Inventor(s):

**HUEBSCH, Walter (DE),
GRIEBENOW, Nils (DE),
SCHWARZ, Hans-Georg (DE),
KULKE, Daniel (DE),
BOEHM, Claudia (DE),
BOERNGEN, Kirsten (DE),
ALIG, Bernd (DE),
ZHUANG, Wei (DE),
HEISLER, Iring (DE),
ILG, Thomas (DE),
KOEPPERLING, Johannes (DE),
KOEHLER, Adeline (DE),
LINDNER, Niels (DE),
GOERGENS, Ulrich (DE),
WELZ, Claudia (DE),
HINK, Maike (DE)**

(73) Proprietor(s):

BAYER ANIMAL HEALTH GMBH (DE)

(54) **NEW QUINOLINE DERIVATIVES**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry.

SUBSTANCE: group of inventions namely relates to quinoline derivatives of the general formula (I) as anthelmintic agents. Disclosed is a compound with general formula (I), where: A is A1 or A2, o is 0, 1 or 2, R is selected from the group consisting of halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy and cyano, R_p is selected from the group consisting of from hydrogen, X is selected from the group consisting of CR⁷ R⁸, O and S, Y is CR⁷R⁸ or O, R¹ is hydrogen or C₁-C₄ alkyl, R² is selected from the group consisting of from tetrahydro-

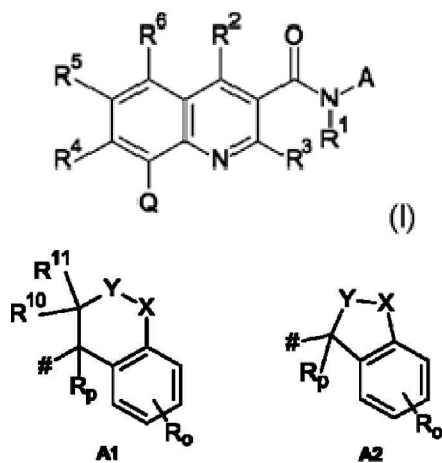
2H-pyran-4-yl, 3,6 dihydro-2H-pyran-4-yl, ethyl and 3-fluoroazetidin-1-yl, R³ is hydrogen, R⁴ is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, -OH, cyano, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-haloalkyl having from 1 to 5 halogen atoms, C₁-C₄-alkoxy, C₁-C₄-haloalkoxy, having from 1 up to 5 halogen atoms, preferably hydrogen, halogen and C₁-C₄-alkoxy, more preferably fluorine, chlorine, methoxy and isopropoxy, R⁵ is selected from the group consisting of hydrogen, R⁶ is selected from the group consisting of hydrogen, R⁷

selected from the group consisting of hydrogen and C₁-C₄-alkyl, R⁸ selected from the group consisting of hydrogen and C₁-C₄-alkyl, R¹⁰ is selected from the group consisting of hydrogen, R¹¹ is hydrogen, Q is 2,3,5-trifluorophenyl, or its stereoisomer, tautomer, or pharmaceutically or veterinarily acceptable salt, or mixture thereof Also disclosed is a process for preparing a compound with general formula (I), an intermediate compound with general formula (II), where the values of the radicals have the meanings indicated in the claims; a pharmaceutical composition based on a compound with formula (I); the use of a compound with formula (I); and a process for controlling helminth infections in humans and/or animals.

EFFECT: group of inventions provides effective

treatment and control of helminth infections in humans and/or animals.

13 cl, 10 tbl, 7 ex



R U 2 7 9 2 9 3 3 C 2

R U 2 7 9 2 9 3 3 C 2

Настоящее изобретение охватывает новые хинолиновые производные общей формулы (I), как описано и определено в описании настоящего изобретения, способы получения указанных соединений, промежуточные соединения, полезные для получения указанных соединений, фармацевтические композиции и комбинации, содержащие указанные соединения, и применение указанных соединений для получения фармацевтических композиций для контроля, лечения и/или профилактики заболеваний, в частности для контроля, лечения и/или профилактики инфекций, вызванных гельминтами, в частности инфекций, вызванных желудочно-кишечными и внекишечными нематодами, у животных и людей, составы, содержащие такие соединения, и способы контроля, лечения и/или профилактики инфекций, вызванных гельминтами, в частности, инфекций, вызванных желудочно-кишечными и внекишечными нематодами, у животных и людей, в которых указанные соединения применяются в качестве единственного агента или в сочетании с другими активными ингредиентами.

Уровень техники

Возникновение резистентности против всех коммерчески доступных антигельминтных агентов, как оказалось, является увеличивающейся проблемой в области ветеринарной медицины. Широкое использование антигельминтных агентов для управления борьбы с нематодами привело к значительному выбору высокорезистентных популяций гельминтов. Поэтому распространение сопротивления против всех классов антигельминтных лекарственных средств угрожает эффективной борьбе с гельминтами у крупного рогатого скота, коз, овец и лошадей. Кроме того, успешная профилактика дирофиляриоза сердца у собак, которая в настоящее время опирается исключительно на использование макроциклических лактонов, находится под угрозой, так как потеря эффективности для множества макроциклических лактонов была описана для некоторых областей Соединенных штатов Америки - особенно в тех областях, где проблема заражения сердечным гельминтом высока. Наконец, экспериментальные исследования инфекции с личинками *Dirofilaria immitis* из предполагаемой области случаев потери эффективности в Lower Mississippi Дельта подтвердили *in vivo* существование резистентности к макроциклическому лактону.

Хотя резистентность человеческих гельминтов к антигельминтным агентам в настоящее время является редкой, распространение антигельминтной резистентности в ветеринарной области, как упоминалось ранее, необходимо учитывать при лечении гельминтоза у человека. Продолжительные терапии с регулярным введением доз против филяриоза могут приводить к высокорезистентным генотипам, и резистентности уже были описаны для определенных антигельминтных агентов (например, празиквантел, бензимидазол и никлозамид).

Поэтому срочно требуются преодолевающие резистентность антигельминтные агенты с новыми молекулярными режимами действия.

Задача настоящего изобретения состоит в предоставлении соединений, которые могут использоваться в качестве антигельминтных агентов в медицине, особенно ветеринарии, обладающих удовлетворительной или улучшенной антигельминтной активностью против широкого спектра гельминтов, особенно при относительно низких дозах, для контроля, лечения и/или профилактики инфекций, вызванных гельминтами, у животных и людей, предпочтительно без каких-либо неблагоприятных токсических эффектов для организма, подлежащего лечению.

Определенные хинолинкарбоксамиды описаны в JP 2008-214323 A в качестве средств, подходящих для лечения и/или профилактики кожных заболеваний, таких как обыкновенные угри, дерматит или тому подобное.

В WO 2017103851 описаны хинолин-3-карбоксамиды в качестве ингибиторов H-PGDS, полезные для лечения атеросклероза, псориаза, синусита и мышечной дистрофии Дюшенна.

В WO 2018087036 описаны хинолин-3-карбоксамиды в качестве антигельминтиком в медицинской, особенно ветеринарной области.

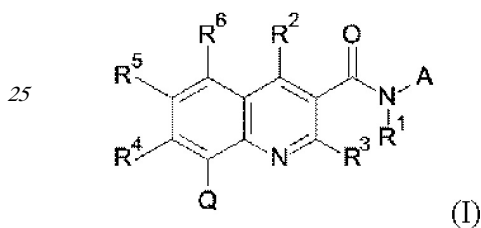
Однако в уровне техники не описываются новые хинолиновые производные общей формулы (I) согласно настоящему изобретению, как описано и определено в описании настоящего изобретения.

Было обнаружено, и это составляет основу настоящего изобретения, что соединения согласно настоящему изобретению имеют удивительные и предпочтительные свойства.

В частности, было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению эффективно взаимодействуют с Slo-1 нематод. Это взаимодействие характеризуется достижением паралича/ингибирования, в частности, желудочно-кишечных нематод, не паразитирующих нематод и филярий, для которых данные приводятся в части экспериментов по биологической активности. Поэтому соединения согласно настоящему изобретению могут использоваться в качестве антигельминтных агентов для контроля, лечения и/или профилактики инфекций, вызванных желудочно-кишечными и внекишечными гельминтными, в частности желудочно-кишечными и внекишечными инфекций, вызванных нематодами, включая филярий.

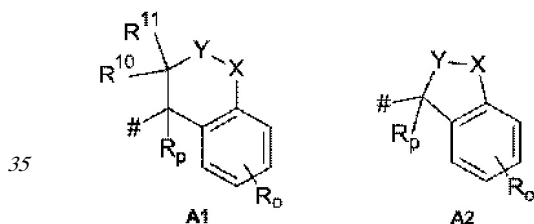
Описание изобретения

Первым объектом настоящего изобретения являются соединения общей формулы (I):



в которой:

30 А представляет собой А1 или А2,



о представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4,

40 R выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, нитро, ОН, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₃-C₆-циклоалкила, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкил)₂, -S-C₁-C₄-алкила, -S(O)-C₁-C₄-алкила, -SO₂-C₁-C₄-алкила, -S-C₁-C₄-галогеналкила, -S(O)-C₁-C₄-галогеналкила и -SO₂-C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена,

45 R_p выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄-алкила,

X, Y независимо выбраны из группы, состоящей из CR⁷R⁸, O, S, и N-R⁹, где по меньшей мере один из X и Y представляет собой CR⁷R⁸, или

X, Y образуют вместе кольцевой член, выбранный из группы, состоящей из -C(O)-O-, -C(O)-NR⁹-, -S(O)-NR⁹-, -SO₂-NR⁹- и -SO₂-O-,

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, циано, -CHO, OH, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₃-C₆-циклоалкила, C₃-C₆-галогенциклоалкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₃-C₄-алкенила, C₃-C₄-алкинила, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкила, C₃-C₆-циклоалкил-C₁-C₃-алкила, циано-C₁-C₄-алкила, -NH-C₁-C₄-алкила, -N(C₁-C₄-алкил)₂, NH₂-C₁-C₄-алкила-, C₁-C₄-алкил-NH-C₁-C₄-алкила-, (C₁-C₄-алкил)₂N-C₁-C₄-алкила-, C₁-C₄-алкил-C(O)-, C₁-C₄-галогеналкил-C(O)-, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₁-C₄-алкокси-C(O)-, бензилокси-C(O)-, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкил-C(O)-, -SO₂-C₁-C₄-алкила и -SO₂-C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена;

фенил-C₁-C₄-алкила, необязательно замещенного 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, -NO₂, циано, C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкил)₂, -S-C₁-C₄-алкила, -S(O)-C₁-C₄-алкила, -SO₂-C₁-C₄-алкила, -S-C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, S(O)-C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, и -SO₂-C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена;

гетероциклил-C₁-C₄-алкила, где гетероциклильный заместитель выбран из группы, состоящей из 4-10-ти членного гетероциклоалкила, 5-ти членного гетероарила и 6-ти членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, -NO₂, циано, C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкил)₂, -S-C₁-C₄-алкила, -S(O)-C₁-C₄-алкила, -SO₂-C₁-C₄-алкила, -S-C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, S(O)-C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, и -SO₂-C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена,

R² выбран из группы, состоящей из тетрагидро-2H-пиран-4-ила, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила, этила и 3-фторазетидин-1-ил,

R³ представляет собой водород или C₁-C₄-алкил,

R⁴ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, OH, циано, C₁-C₄-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₁-C₄-алкил-C(O)-, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкил)₂, -S-C₁-C₄-алкила, -S(O)-C₁-C₄-алкила, -SO₂-C₁-C₄-алкила, предпочтительно водорода, галогена и C₁-C₄-алкокси, более предпочтительно фтора, хлора, метокси и изопропокси,

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, ОН, циано, C_1 - C_4 -алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -галогеналкокси, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C_1 - C_4 -алкил- $C(O)-$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4-алкила)$, $-N(C_1-C_4-алкил)_2$, $-S-C_1-C_4-алкила$, $-S(O)-C_1-C_4-алкила$, $-SO_2-C_1-C_4-алкила$,

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, ОН, циано, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 -циклоалкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -галогеналкокси, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C_1 - C_4 -алкил- $C(O)-$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4-алкила)$, $-N(C_1-C_4-алкил)_2$, $-S-C_1-C_4-алкила$, $-S(O)-C_1-C_4-алкила$, $-SO_2-C_1-C_4-алкила$,

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода, ОН, фтора, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -алкокси,

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, ОН, фтора, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -алкокси,

или R^7 и R^8 образуют вместе оксо группу ($=O$),

или R^7 и R^8 образуют вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, 3-6-ти членное кольцо, выбранное из группы, состоящей из C_3 - C_6 -никлоалкила и 3-6-ти членного гетероциклоалкила,

R^9 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, и C_1 - C_4 -алкокси,

R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода, ОН, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -алкокси,

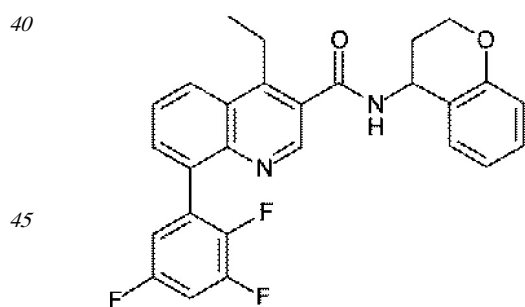
R^{11} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -алкокси,

или R^{10} и R^{11} образуют вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, 3-6-ти членное кольцо, выбранное из группы, состоящей из C_3 - C_6 -циклоалкила и 3-6-ти членного гетероциклоалкила,

Q представляет собой 2,3,5-трифторфенил,

где когда Y представляет собой O, S или $N-R^9$, ни один из R^7 , R^8 , R^{10} и R^{11} не представляет собой -ОН или C_1 - C_4 -алкокси, и где когда X представляет собой O, S или $N-R^9$, ни один из R^7 и R^8 не представляет собой -ОН или C_1 - C_4 -алкокси;

и где соединение формулы



исключено;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, а также смеси указанного.

Определения

5 Термин «замещенный» означает, что один или более атомов водорода при обозначенном атоме или группе замещены заместителем, выбранным из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома в существующих условиях не будет превышена. Допускаются комбинации заместителей и/или переменных.

10 Термин «необязательно замещенный» означает, что количество заместителей может быть равным или отличным от нуля. Если не указано иное, возможно, что необязательно замещенные группы замещены таким большим количеством необязательных заместителей, которые могут быть присоединены путем замещения атома водорода атомом, не являющимся водородом, при любой доступном атоме углерода или атоме азота. Как правило, число необязательных заместителей, если они присутствуют, может 15 быть 1, 2, 3, 4 или 5, в частности 1, 2 или 3.

Как применено в описании настоящего изобретения, термин «один или более», например, в определении заместителей соединений общей формулы (I) согласно настоящему изобретению, означает «1, 2, 3, 4 или 5, особенно 1, 2, 3 или 4, более конкретно 1, 2 или 3, еще более конкретно 1 или 2».

20 Как применяется в описании настоящего изобретения, оксо-заместитель представляет собой атом кислорода, который связан с атомом углерода или атомом серы через двойную связь.

Термин «заместитель в кольце» означает заместитель, присоединенный к ароматическому или неароматическому кольцу, который замещает доступный атом 25 атома в кольце.

Если сложный заместитель состоит из более чем одной части, например, (C₁-C₄-алкокси)-(C₁-C₄-алкил)-, положение данной части может находиться в любом подходящем положении указанного сложного заместителя, то есть C₁-C₄-алкокси часть 30 может быть присоединена к любому атому углерода C₁-C₄-алкильной части указанной (C₁-C₄-алкокси)-(C₁-C₄-алкильной) группы. Дефис в начале или в конце такого сложного заместителя указывает точку присоединения указанного сложного заместителя к остальной части молекулы. Если кольцо, содержащее атомы углерода и необязательно один или более гетероатомов, таких как атом азота, атом кислорода или атом серы, 35 например, замещено заместителем, возможно, указанный заместитель может быть связан в любом подходящем положении указанного кольца, с подходящим атомом углерода и/или подходящим гетероатомом.

Как применяется в настоящей заявке, положение, через которое соответствующий заместитель соединен с остальной частью молекулы, может в показанной структуре 40 быть изображено знаком «решетка» (#) или пунктирной линией в указанном заместителе.

Термин «содержащий» при использовании в описании настоящего изобретения включает «состоящий из».

Если в описании настоящего изобретения любой признак сопровождается «как указано в описании настоящего изобретения», это означает, что он может упоминаться 45 в любом месте в описании настоящего изобретения.

Термины, упомянутые в описании настоящего изобретения, имеют следующие значения:

Термин "атом галогена" означает атом фтора, хлора, брома или иода, в частности

атом фтора, хлора или брома.

Термин "C₁-C₆-алкил" означает линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, имеющую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Термин "C₁-C₄-алкил" означает линейную или разветвленную, насыщенную,

одновалентную углеводородную группу, имеющую 1, 2, 3, или 4 атома углерода, например, метальную, этильную, н-пропильную, изопропильную, н-бутильную, втор-бутильную, изобутильную или трет-бутильную группу, или их изомер. В частности, указанная группа имеет 1, 2 или 3 атома углерода ("C₁-C₃алкил"), например, метальная, этильная, н-пропильная или изопропильная группа.

Термин "C₁-C₄-гидроксиалкил" означает линейную или разветвленную, насыщенную, моновалентную углеродную группу, в которой термин "C₁-C₄-алкил" определен выше, и в которой 1 или 2 атома водорода замещены гидроксигруппой, например, гидроксиметильная, 1-гидроксиэтильная, 2-гидроксиэтильная, 1,2-дигидроксиэтильная, 3-гидроксипропильная, 2-гидроксипропильная, 1-гидроксипропильная, 1-гидроксипропан2-ильная, 2-гидроксипропан2-ильная, 2,3-дигидроксипропильная, 1,3-дигидроксипропан2-ильная, 3-гидрокси-2-метил-пропильная, 2-гидрокси-2-метил-пропильная, 1-гидрокси-2-метил-пропильная группа.

Термин "-NH(C₁-C₄-алкил)" или "-N(C₁-C₄-алкил)₂" означает линейную или разветвленную, насыщенную, моновалентную группу, в которой термин "C₁-C₄-алкил" имеет значение, как указано выше, например, метиламино, этиламино, н-пропиламино, изопропиламино, N,N-диметиламино, N-метил-N-этиламино или N,N-диэтиламино группа.

Термин "-S-C₁-C₄-алкил", "-S(O)-C₁-C₄-алкил" или "-SO₂-C₁-C₄-алкил" означает линейную или разветвленную, насыщенную группу, в которой термин "C₁-C₄-алкил" имеет значение, как указано выше, например, метилсульфанильную, этилсульфанильную, н-пропилсульфанильную, изопропилсульфанильную, н-бутилсульфанильную, втор-бутилсульфанильную, изобутилсульфанильную или трет-бутилсульфанильную группу, метилсульфинильную, этилсульфинильную, н-пропилсульфинильную, изопропилсульфинильную, н-бутилсульфинильную, втор-бутилсульфинильную, изобутилсульфинильную или трет-бутилсульфинильную группу, или метилсульфонильную, этилсульфонильную, н-пропилсульфонильную, изопропилсульфонильную, н-бутилсульфонильную, втор-бутилсульфонильную, изобутилсульфонильную или трет-бутилсульфонильную группу.

Термин "C₁-C₄-галогеналкил" означает линейную или разветвленную, насыщенную, моновалентную углеродную группу, в которой термин "C₁-C₄-алкил" имеет значение, как указано выше, и в которой один или более из атомов водорода замещены, идентично или различно, атомом галогена. В частности, указанный атом галогена представляет собой атом фтора. Более конкретно, все указанные атомы галогенов представляют собой атомы фтора ("C₁-C₄-фторалкил"). Указанная C₁-C₄-галогеналкильная группа представляет собой, например, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил, 3,3,3-трифторпропил или 1,3-дифторпропан-2-ил.

Термин "C₁-C₄-алкокси" означает линейную или разветвленную, насыщенную, моновалентную группу формулы (C₁-C₄-алкил)-O-, в которой термин "C₁-C₄-алкил" имеет значение, как указано выше, например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси,

н-бутокс, втор-бутокс, изобутокс или трет-бутокс группу, или ее изомер.

Термин "C₁-C₄-галогеналкокси" означает линейную или разветвленную, насыщенную, моновалентную C₁-C₄-алкокси группу, как указано выше, в которой один или более атомов водорода замещены, идентично или различно, атомом галогена. В частности, указанный атом галогена представляет собой атом фтора.

Указанная C₁-C₄-галогеналкокси группа представляет собой, например, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси или пентафторэтокси.

Термин «C₂-C₄алкенил» означает линейную или разветвленную одновалентную углеводородную группу, которая содержит одну двойную связь и которая имеет 2, 3 или 4 атома углерода. Указанная C₂-C₄-алкенильная группа представляет собой, например, этенил (или «винил»), проп-2-енил (или «аллил»), проп-1-енил, бут-3-енил, бут-2-енил, бут-1-енил, проп-1-ен-2-ил (или «изопропенил»), 2-метилпроп-2-енил, 1-метилпроп-2-енил или 1-метилпропенил группу. В частности, указанная группа представляет собой аллил.

Термин "C₂-C₄алкинил" означает линейную одновалентную углеводородную группу, которая содержит одну тройную связь, и которая содержит 2, 3 или 4 атома углерода. Указанная C₂-C₄алкинильная группа представляет собой, например, этинил, проп-1-инил, проп-2-инил (или "пропаргил"), бут-1-инил, бут-2-инил, бут-3-инил или 1-метилпроп-2-инил группу. В частности, указанная алкинильная группа представляет собой проп-1-инил или проп-2-инил.

Термин "C₃-C₆циклоалкил" означает насыщенное одновалентное моноциклическое углеводородное кольцо, которое содержит 3, 4, 5 или 6 атомов углерода («C₃-C₆-циклоалкил»). Указанная C₃-C₆-циклоалкильная группа представляет собой, например, моноциклическое углеводородное кольцо, например циклопропильная, циклобутильная, циклопентильная или циклогексильная группа.

Термин "C₃-C₆-галогенциклоалкил" означает насыщенное, одновалентное, моноциклическое углеводородное кольцо, в котором термин "C₃-C₆-циклоалкил" имеет значение, как указано выше, и в котором один или более атомов водорода замещены, одинаково или различно, атомом галогена. В частности, указанный атом галогена представляет собой атом фтора или хлора. Указанная C₃-C₆-галогенциклоалкильная группа представляет собой, например, моноциклическое углеводородное кольцо, замещенные одним или двумя атомами фтора или хлора, например, 1-фторциклопропильная, 2-фторциклопропильная, 2,2-дифторциклопропильная, 2,3-дифторциклопропильная, 1-хлорциклопропильная, 2-хлорциклопропильная, 2,2-дихлорциклопропильная, 2,3-дихлорциклопропильная, 2-фтор-2-хлорциклопропильная и 2-фтор-3-хлорциклопропильная группа.

Термин "бензо-C₅-C₆-циклоалкил" означает моновалентное, бициклическое углеводородное кольцо, где насыщенное, моновалентное, моноциклическое углеводородное кольцо, которое содержит 5 или 6 атомов углерода ("C₅-C₆-циклоалкил"), аннелировано с фенильным кольцом. Указанная бензо-C₅-C₆-циклоалкильная группа представляет собой, например, бициклическое углеводородное кольцо, например, индан (т.е. 2,3-дигидро-1H-инден) или тетралин (т.е. 1,2,3,4-тетрагидронафталиновая) группа.

Термин "спироциклоалкил" означает насыщенную, моновалентную бициклическую углеводородную группу, в которой два кольца делят один общий кольцевой атом

углерода, и где указанная бициклическая углеводородная группа содержит 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 атомов углерода, причем возможно указанная спироциклоалкильная группа присоединена к остатку молекулы через любой один из атомов углерода, за исключением спиро атома углерода. Указанная спироциклоалкильная группа представляет собой,

5 например, спиро[2.2]пентил, спиро[2.3]гексил, спиро[2.4]гептил, спиро[2.5]октил, спиро [2.6]нонил, спиро[3.3]гептил, спиро[3.4]октил, спиро[3.5]нонил, спиро[3.6]децил, спиро [4.4]нонил, спиро[4.5]децил, спиро[4.6]ундецил или спиро[5.5]ундецил.

Термин "гетероциклоалкил" означает моноциклический или бициклический, насыщенный или частично насыщенный гетероцикл с 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 кольцевыми атомами в общем ("4-10-ти членная гетероциклоалкильная" группа), в частности 4, 5

10 или 6 кольцевыми атомами ("4-6-ти членная гетероциклоалкильная," группа), которая содержит один или два идентичных или различных кольцевых гетероатомов из ряда N, O и S, причем, возможно, указанная гетероциклоалкильная группа присоединена к остатку молекулы через любой один из атомов углерода, или, если присутствует, атом

15 азота.

Указанная гетероциклоалкильная группа, не ограничиваясь этим, может представлять собой 4-х членное кольцо, такое как, например, азетидинил, оксетанил или тиетанил; или 5-ти членное кольцо, такое как тетрагидрофуранил, оксоланил, 1,3-диоксоланил, тиоланил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, 1,1-диоксидотиоланил, 1,2-

20 оксазолидинил, 1,3-оксазолидинил, 1,3-тиазолидинил или 1,2,4-триазолидинил, например; или 6-ти членное кольцо, такое как тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, итианил, тиоморфолинил, пиперазинил, оксанил, 1,3-диоксанил, 1,4-диоксанил или 1,2-оксазинанил, например; или 7-ми членное кольцо, такое как азепанил, 1,4-диазепанил или 1,4-оксазепанил, например; или бициклическое

25 7-ми членное кольцо, такое как 6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан, например; или бициклическое 8-ми членное кольцо, такое как 5,6-дигидро-4H-фуро[2,3-с]пиррол или 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан, например; или бициклическое 9-ми членное кольцо, такое как октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридин, 1,3-дигидро-изоиндол, 2,3-дигидроиндол или 3,9-диокса-7-азабицикло[3.3.1]нонан, например; или бициклическое 10-ми членное

30 кольцо, такое как декагидрохинолин или 3,4-дигидроизохинолин, например.

Термин "гетероспироциклоалкил" означает бициклический, насыщенный гетероцикл с 6, 7, 8, 9, 10 или 11 кольцевыми атомами в общем, в котором два кольца делят один общий атом углерода, где "гетероспироциклоалкил" содержит один или два идентичных или различных кольцевых гетероатома из ряда: N, O, S; причем, возможно, указанная

35 гетероспироциклоалкильная группа присоединена к остатку молекулы через любой один из атомов углерода, за исключением спиро атома углерода, или, если присутствует, атом азота.

Указанная гетероспироциклоалкильная группа представляет собой, например, азаспиро[2.3]гексил, азаспиро[3.3]гептил, оксаазаспиро[3.3]гептил, тиаазаспиро[3.3]

40 гептил, оксааспиро[3.3]гептил, оксаазаспиро[5.3]нонил, оксаазаспиро[4.3]октил, оксаазаспиро [2.5]октил, азаспиро[4.5]децил, оксаазаспиро[5.5]ундецил, диазаспиро[3.3]гептил, тиазаспиро[3.3]гептил, тиазаспиро[4.3]октитл, азаспиро[5.5]ундецил, или один из других гомологичных вариантов, таких как спиро[3.4]-, спиро[4.4]-, спиро[2.4]-, спиро[2.5]-, спиро[2.6]-, спиро[3.5]-, спиро[3.6]-, спиро[4.5]- и спиро[4.6]-.

Термин "6- или 10-ти членный арил" означает моновалентное, моноциклическое или бициклическое ароматическое кольцо, имеющее 6 или 10 кольцевых атомов углерода, например, фенильную или нафтильную группу.

Термин "гетероарил" означает моновалентное, моноциклическое, бициклическое

или трициклическое ароматическое кольцо, имеющее 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов ("5-10-ти членная гетероарильная" группа), в частности 5 или 6 кольцевых атомов ("5-6-ти членная гетероарильная" группа), которая содержит по меньшей мере один кольцевой гетероатом и необязательно один, два или три других кольцевых гетероатомов из ряда: N, O и/или S, и которая связана через кольцевой атом углерода или необязательно через кольцевой атом азота (если допускается валентностью).

Указанная гетероарильная группа может представлять собой 5-ти членную гетероарильную группу, такую как, например, тиенил, фуранил, пирролил, оксазол, тиазол, имидазол, пиразол, изоксазол, изотиазол, оксадиазол, триазол, тиадиазол или тетразол; или 6-ти членную гетероарильную группу, такую как, например, пиридин, дигидропиридин, пиридазин, пиримидин, тетрагидропиримидин, пиазин или триазин.

Термин "гетероцикл" означает гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из гетероциклоалкила и гетероарила. В частности, термин "4-6-ти членный гетероцикл" означает гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из 4-6-ти членный гетероциклоалкил, и 5- 6-ти членного гетероарила.

В общем случае и, если не указано иное, гетероарильные или гетероариленовые группы включают все их возможные изомерные формы, например, таутомеры и позиционные изомеры относительно точки соединения с остальной частью молекулы. Таким образом, для некоторых иллюстративных неограничивающих примеров термин пиридин включает пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил; или термин тиенил включает тиен-2-й л и тиен-3-ил.

Термин "C₁-C₄", как применяется в описании настоящего изобретения, например, в контексте определения "C₁-C₄-алкил", "C₁-C₄-галогеналкил", "C₁-C₄-гидроксиалкил", "C₁-C₄-алкокси" или "C₁-C₄-галогеналкокси" означает алкильную группу, имеющую конечное число атомов углерода от 1 до 4, т.е. 1, 2, 3 или 4 атома углерода.

Кроме того, как применяется в настоящей заявке, термин "C₃-C₆", как применяется в описании настоящего изобретения, например, в контексте определения "C₃-C₆-циклоалкил" или C₃-C₆-галогенциклоалкил, означает циклоалкильную группу, имеющую конечное число атомов углерода от 3 до 6, т.е. 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

Когда задан диапазон значений, указанный диапазон охватывает каждое значение и поддиапазон в указанном диапазоне.

Например:

"C₁-C₄" охватывает C₁, C₂, C₃, C₄, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₄, C₂-C₃, и C₃-C₄;

"C₂-C₆" охватывает C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, и C₅-C₆;

"C₃-C₄" охватывает C₃, C₄, и C₃-C₄;

"C₃-C₁₀" охватывает C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₃-C₁₀, C₃-C₉, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₁₀, C₄-C₉, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₁₀, C₅-C₉, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉ и C₉-C₁₀;

"C₃-C₈" охватывает C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₃-C₈, C₃-C₇, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₈, C₆-C₇ и C₇-C₈;

"C₃-C₆" охватывает C₃, C₄, C₅, C₆, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, и C₅-C₆;

"C₄-C₈" охватывает C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₄-C₈, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆,

C₆-C₈, C₆-C₇ и C₇-C₈;

"C₄-C₇" охватывает C₄, C₅, C₆, C₇, C₄-C₇, C₄-C₆, C₄-C₅, C₅-C₇, C₅-C₆ и C₆-C₇; "C₄-C₆" охватывает C₄, C₅, C₆, C₄-C₆, C₄-C₅ и C₅-C₆;

"C₅-C₁₀" охватывает C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₅-C₁₀, C₅-C₉, C₅-C₈, C₅-C₇, C₅-C₆, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉ и C₉-C₁₀;

"C₆-C₁₀" охватывает C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₆-C₁₀, C₆-C₉, C₆-C₈, C₆-C₇, C₇-C₁₀, C₇-C₉, C₇-C₈, C₈-C₁₀, C₈-C₉ и C₉-C₁₀.

Как применяется в описании настоящего изобретения, термин "уходящая группа" означает атом или группу атомов, которая замещается в ходе химической реакции в виде стабильной группы, взятой вместе со связывающими электронами. В частности, такая уходящая группа выбрана из группы, содержащей: галогенид, в частности фторид, хлорид, бромид или иодид, (метилсульфонил)окси, [(трифторметил)сульфонил]окси, [(нонафторбутил)сульфонил]окси, (фенилсульфонил)окси, [(4-метилфенил)сульфонил]окси, [(4-бромфенил)сульфонил]окси, [(4-нитрофенил)сульфонил]окси, [(2-нитрофенил)сульфонил]окси, [(4-изопропилфенил)сульфонил]окси, [(2,4,6-триизопропилфенил)сульфонил]окси, [(2,4,6-триметилфенил)сульфонил]окси, [(4-трет-бутилфенил)сульфонил]окси и [(4-метоксифенил)сульфонил]окси.

Оксо заместитель в контексте настоящего изобретения означает атом кислорода, который связан с атомом углерода через двойную связь.

Для соединений общей формулы (I) возможно существование в виде изотопных вариантов. Поэтому настоящее изобретение включает один или более изотопных вариантов соединений общей формулы (I), в частности дейтерий-содержащие соединения общей формулы (I).

Термин "изотопный вариант" соединения или реагента определяется как соединение, проявляющее не существующую в природе долю одного или более изотопов, которые составляют такое соединение.

Термин "изотопный вариант соединения общей формулы (I)" определяется как соединение общей формулы (I), проявляющее не существующую в природе долю одного или более изотопов, которые составляют такое соединение.

Выражение "не существующая в природе доля" означает долю такого изотопа, которая выше, чем его содержание в природе. Содержания в природе изотопов, применяемые в этом контексте, описаны в "Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998.

Примеры таких изотопов включают стабильные и радиоактивные изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и иода, как например ²H (дейтерий), ³H (тритий), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹²⁹I и ¹³¹I соответственно.

В отношении лечения и/или профилактики нарушений, указанных в настоящей заявке, изотопный вариант (варианты) соединений общей формулы (I) предпочтительно содержат дейтерий ("дейтерий-содержащие соединения общей формулы (I)"). Изотопные варианты соединений общей формулы (I), в которых один или более радиоактивных изотопов, таких как ³H или ¹⁴C, включены, полезны, например, при исследованиях распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Эти изотопы, в частности, предпочтительны из-за легкости их включения и обнаружения. Позитронно-активные изотопы, такие как ¹⁸F или ¹¹C, могут быть включены в соединение общей

формулы (I). Эти изотопные варианты соединения общей формулы (I) полезны для применений *in vivo* визуализации. Дейтерий-содержащие и ^{13}C -содержащие соединения общей формулы (I) могут применяться в анализах масс-спектрометрии в контексте преκлинических или клинических исследований.

Изотопные варианты соединений общей формулы (I) обычно могут быть получены способами, известными специалисту в данной области, такими как описанные в схемах и/или примерах в описании настоящего изобретения, путем замещения реагента на изотопный вариант указанного реагента, предпочтительно на дейтерий-содержащий реагент. В зависимости от желаемых сайтов дейтерирования, в некоторых случаях дейтерий из D_2O может быть включен либо непосредственно в соединения, либо в реагенты, которые полезны для синтеза таких соединений. Дейтерий в виде газа также является полезным реагентом для включения дейтерия в молекулы. Каталитическое дейтерирование олефиновых связей и ацетильных связей представляет собой быстрый путь для включения дейтерия. Катализаторы на основе металлов (то есть Pd, Pt, и Rh) в присутствии дейтерия в виде газа могут быть использованы для непосредственного обмена дейтерия на водород в функциональных группах, содержащих углеводороды. Различные дейтерированные реагенты и синтетические строительные блоки коммерчески доступны от таких компаний, таких как, например, C/D/N Isotopes, Quebec, Canada; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Andover, MA, USA; и CombiPhos Catalysts, Inc., Princeton, NJ, USA.

Термин "дейтерий-содержащее соединение общей формулы (I)" определяется как соединение общей формулы (I), в которых один или более атомов водорода замещены одним или более атомами дейтерия, и в которых содержание дейтерия в таком дейтерированном положении соединения общей формулы (I) выше, чем содержание дейтерия в природе, которое составляет около 0.015%. В частности, в дейтерий-содержащем соединении общей формулы (I) содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении соединения общей формулы (I) составляет более 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80%, предпочтительно более 90%, 95%, 96% или 97%, даже более предпочтительно более 98% или 99% в указанном положении (положениях). Понятно, что содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении не зависит от содержания дейтерия в другом дейтерированном положении (положениях).

Селективное включение одного или более атомов дейтерия в соединение общей формулы (I) может изменять физико-химические свойства (такие как, например, кислотность [C.L. Perrin, et al., J. Am. Chem. Soc, 2007, 129, 4490], основность [C.L. Perrin et al., J. Am. Chem. Soc, 2005, 127, 9641], липофильность [B. Testa et al., Int. J. Pharm., 1984, 19(3), 271]) и/или метаболический профиль молекулы и может приводить к изменениям соотношения родоначального соединения и метаболитов или количеств образованных метаболитов. Такие изменения могут приводить к определенным терапевтическим преимуществам и, следовательно, могут быть предпочтительны в некоторых применениях. Уменьшенные скорости метаболизма и выключение метаболизма, при которых соотношение метаболитов изменяется, описаны (A.E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). Эти изменения при воздействии родо начального лекарственного средства и метаболитов могут иметь важные последствия в отношении фармакодинамики, переносимости и эффективности дейтерий-содержащего соединения общей формулы (I). В некоторых случаях замещение на дейтерий уменьшает или исключает образование нежелательного или токсичного метаболита и усиливает образование желаемого метаболита (например, Nevirapine: A.M. Sharma et al., Chem. Res. Toxicol., 2013, 26, 410; Efavirenz: A.E. Mutlib et al., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169,

102). В других случаях основной эффект дейтерирования состоит в уменьшении скорости системного клиренса. В результате биологический период полувыведения соединения увеличивается. Потенциальные клинические преимущества будут включать способность поддерживать подобное системное воздействие с уменьшенными пиковыми уровнями и повышенными остаточными уровнями. Это может привести к снижению побочных эффектов и повышению эффективности, в зависимости от конкретного фармакокинетического/фармакодинамического взаимоотношения конкретного соединения. ML-337 (C.J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) и Odanacatib (K. Kassahun et al., WO 2012/112363) являются примерами этого эффекта дейтерия.

Сообщалось также о других случаях, при которых сниженные скорости метаболизма приводят к увеличению воздействия лекарственного средства без изменения скорости системного клиренса (например, Rofecoxib: F. Schneider et al., *Arzneim. Forsch. / Drug. Res.*, 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais et al., *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 7993). Дейтерированные лекарственные средства, демонстрирующие этот эффект, могут иметь уменьшенные требования дозировки (например, меньшее количество доз или более низкая доза для достижения желаемого эффекта) и/или могут приводить к снижению метаболических нагрузок.

Соединение общей формулы (I) может иметь множество потенциальных сайтов воздействия на метаболизм. Для оптимизации вышеописанных эффектов по физико-химическим свойствам и метаболический профиль могут быть выбраны дейтерий-содержащие соединения общей формулы (I), имеющие определенную модель одного или более дейтерий-водородного обмена (обменов). В частности, атом(ы) дейтерия дейтерий-содержащего соединения (соединений) общей формулы (I) присоединяется/присоединяются к атому углерода и/или располагается/располагаются в тех положениях соединения общей формулы (I), которое являются сайтами воздействия на метаболизирующие ферменты, такие как, например, цитохром P₄₅₀.

Если в описании настоящего изобретения используется множественная форма слова соединения, соли, полиморфы, гидраты, сольваты и тому подобное, это означает также одно соединение, соль, полиморф, изомер, гидрат, сольват или тому подобное.

Под «стабильным соединением» или «стабильной структурой» понимается соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение до полезной степени чистоты из реакционной смеси и состава в эффективный терапевтический агент.

Соединения согласно настоящему изобретению необязательно содержат один или более асимметричных центров, в зависимости от расположения и природы различных желаемых заместителей. Возможно, что в конфигурации присутствует один или более асимметричных атома углерода (R) или (S), что может привести к рацемическим смесям в случае одного асимметричного центра, и диастереомерным смесям в случае множества асимметричных центров. В некоторых случаях возможно, что асимметрия также присутствует из-за ограниченного вращения вокруг данной связи, например, центральной связи, примыкающей к двум замещенным ароматическим кольцам указанных соединений.

Предпочтительными соединениями являются соединения, которые обеспечивают более желательную биологическую активность. Отделенные, чистые или частично очищенные изомеры и стереоизомеры, или рацемические или диастереомерные смеси соединений согласно настоящему изобретению также включены в объем настоящего изобретения. Очистка и разделение таких материалов могут быть выполнены стандартными методами, известными в данной области техники.

Предпочтительными изомерами являются те, которые обеспечивают более

желательную биологическую активность. Эти отделенные, чистые или частично очищенные изомеры или рацемические смеси соединений согласно настоящему изобретению также включены в объем настоящего изобретения. Очистка и разделение таких материалов могут быть выполнены стандартными методами, известными в данной области техники.

Оптические изомеры могут быть получены путем разделения рацемических смесей в соответствии с обычными способами, например, путем образования диастереоизомерных солей с использованием оптически активной кислоты или основания или образования ковалентных диастереомеров. Примерами подходящих кислот являются винная, диацетилвинная, дитолуоилвинная и камфоросульфоновая кислота. Смеси диастереоизомеров могут быть разделены на их отдельные диастереомеры на основе их физических и/или химических различий с помощью способов, известных в данной области, например, путем хроматографии или фракционной кристаллизации. Оптически активные основания или кислоты затем высвобождаются из отделенных диастереомерных солей. Различные способы разделения оптических изомеров включают применение хиральной хроматографии (например, ВЭЖХ колонки с применением хиральной фазы), с или без обычной дериватизации, необязательно выбранной для максимизации разделения энантиомеров. Стабильные ВЭЖХ колонки с применением хиральной фазы являются коммерчески доступными, такие как произведенные компанией Daicel, например, Chiracel OD и Chiracel OJ, например, среди многих других, которые все доступны для выбора рутинным путем. Ферментативные разделения, с или без дериватизации, также применяются. Оптически активные соединения согласно настоящему изобретению могут подобным образом быть получены посредством хиральных синтезов, применяя оптически активные исходные вещества.

Чтобы различать различные типы изомеров друг от друга, делается ссылка на Правила IUPAC часть E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

Настоящее изобретение включает все возможные стереоизомеры соединений согласно настоящему изобретению, в виде отдельных стереоизомеров, или в виде любой смеси указанных стереоизомеров, например, (R)- или (S)- изомеров в любом соотношении. Выделение одного стереоизомера, например, одного энантиомера или одного диастереомера соединения согласно настоящему изобретению, достигается с помощью любого подходящего способа из уровня техники, такого как хроматография, особенно хиральная хроматография, например.

Настоящее изобретение включает все возможные таутомеры соединений согласно настоящему изобретению в виде отдельных таутомеров, или в виде любой смеси указанных таутомеров, при любом соотношении.

Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать как N-оксиды, которые определяются тем, что по меньшей мере один атом азота соединений согласно настоящему изобретению окислен. Настоящее изобретение включает все такие возможные N-оксиды.

Настоящее изобретение также охватывает полезные формы соединений согласно настоящему изобретению, такие как метаболиты, гидраты, сольваты, пролекарства, соли, в частности фармацевтически приемлемые соли и/или сопреципитаты.

Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде гидрата или в виде сольвата, когда соединения согласно настоящему изобретению содержат полярные растворители, в частности воду, метанол или этанол, например, в качестве структурного элемента кристаллической решетки соединений. Количество полярных растворителей, в частности воды, может находиться при стехиометрическом или

нестехиометрическом соотношении. В случае стехиометрических сольватов, например, гидрата, геми-, (полу-), моно-, сескви-, ди-, три-, тетра-, пента- и т.д. сольваты или гидраты, соответственно, возможны. Настоящее изобретение включает все такие гидраты или сольваты.

5 Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в свободной форме, например, в виде свободного основания или в виде свободной кислоты, или в виде цвиттериона, или могут существовать в форме соли. Указанной солью может быть любая соль, либо органическая, либо неорганическая аддитивная
10 аддитивная соль, которая стандартным образом применяется в фармацевтике, или которая применяется, например, для выделения или очистки соединений согласно настоящему изобретению.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к неорганической или органической соли кислотного добавления соединения согласно настоящему
15 изобретению. Например, смотрите S.M. Berge, et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединений согласно настоящему изобретению может представлять собой, например, соль кислотного добавления соединения согласно настоящему изобретению, несущего атом азота в цепи или в кольце,
20 например, которое является достаточно основным, как например соль кислотного добавления с неорганической кислотой или "минеральной кислотой", такой как соляная, бромистоводородная, иодистоводородная, серная, сульфаминовая, бисерная, фосфорная или азотная кислота, например, или с органической кислотой, такой как муравьиная, уксусная, ацетоуксусная, пировиноградная, трифторуксусная, пропионовая, масляная,
25 гексановая, гептановая, ундекановая, лауриновая, бензойная, салициловая, 2-(4-гидроксибензоил)-бензойная, камфорная, коричная, циклопентанпропионовая, диглюконовая, 3-гидрокси-2-нафтойная, никотиновая, памовая, пектиновая, 3-фенапропионовая, пивалиновая, 2-гидроксиэтансульфоновая, итаконовая, трифторметансульфоновая, додецилсульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая,
30 пара-толуолсульфоновая, метансульфоновая, 2-нафталинсульфоновая, нафталиндисульфоновая, камфорсульфоновая, лимонная, винная, стеариновая, молочная, щавелевая, малоновая, янтарная, яблочная, адипиновая, альгиновая, малеиновая, фумаровая, D-глюконовая, миндальная, аскорбиновая, глюкогептановая, глицерофосфорная, аспарагиновая, сульфосалициловая или тиоциановая кислота,
35 например.

Кроме того, другой подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточно кислотным, является соль щелочного металла, например соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, например кальция, магния или стронция, или соль алюминия или цинка, или
40 аммониевая соль, производная от аммиака или от органического первичного, вторичного или третичного амина, имеющего от 1 до 20 атомов углерода, как например этиламин, диэтиламин, триэтиламин, этилдиизопропиламин, моноэтанолламин, диэтанолламин, триэтанолламин, дициклогексиламин, диметиламиноэтанол, диэтиламинноэтанол, трис(гидроксиметил)аминометан, прокаин, дибензиламин, N-метилморфолин,
45 аргинин, лизин, 1,2-этилендиамин, N-метилпиперидин, N-метил-глюкамин, N,N-диметил-глюкамин, N-этил-глюкамин, 1,6-гександиамин, глюкозамин, саркозин, серинол, 2-амино-1,3-пропандиол, 3-амино-1,2-пропандиол, 4-амино-1,2,3-бутантриол, или соль с четвертичным ионом аммония, имеющую от 1 до 20 атомов углерода, как например

тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, тетра(н-пропил)аммоний, тетра(н-бутил)аммоний, N-бензил-N,N,N-триметиламмоний, холин или бензалконий.

5 Специалистам в данной области техники также понятно, что кислотные аддитивные соли заявленных соединений могут быть получены реакцией соединений с подходящей неорганической или органической кислотой с помощью любого из ряда известных способов. Альтернативно, соли щелочных и щелочноземельных металлов кислотных соединений согласно настоящему изобретению получают путем взаимодействия соединений согласно настоящему изобретению с соответствующим основанием с помощью множества известных способов.

10 Настоящее изобретение включает все возможные соли соединений согласно настоящему изобретению в виде отдельных солей, или в виде любой смеси указанных солей, в любом соотношении.

В описании настоящего изобретения, в частности в Экспериментальной части, для синтеза промежуточных соединений и примеров согласно настоящему изобретению, 15 когда соединение упоминается в форме соли с соответствующим основанием или кислотой, точный стехиометрический состав указанной солевой формы, в виде, полученным посредством соответствующего способа получения и/или очистки, в большинстве случаев неизвестен.

Если не указано иное, суффиксы в химических названиях или структурных формулах, 20 относящихся к солям, такие как «гидрохлорид», «трифторацетат», «натриевая соль» или «x HCl», «x CF₃COOH», «x Na⁺», например, означают форму соли, где стехиометрия формы соли не уточняется.

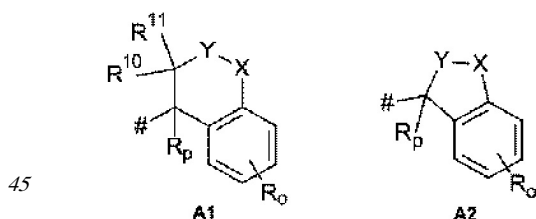
Это относится аналогичным образом к случаям, когда промежуточные соединения или примерные соединения или их соли были получены посредством описанных способов 25 получения и/или очистки, в виде сольватов, таких как гидраты, с (если определено) неизвестным стехиометрическим составом.

Кроме того, настоящее изобретение включает все возможные кристаллические формы, или полиморфы соединений согласно настоящему, изобретению либо в виде 30 отдельного полиморфа, либо в виде смеси более одного полиморфа, при любом соотношении.

Кроме того, настоящее изобретение также включает пролекарства соединений согласно настоящему изобретению. Термин «пролекарства» в контексте настоящего изобретения означает соединения, которые сами по себе могут быть биологически 35 активными или неактивными, но превращаются (например, метаболически или гидролитически) в соединения согласно настоящему изобретению во время их пребывания в организме.

Согласно второму варианту осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), выше, в которой:

40 A представляет собой A1 или A2,



о представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4,

R выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, нитро, OH,

C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₃-C₆-циклоалкила, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкил)₂, -S-C₁-C₄-алкила, -S(O)-C₁-C₄-алкила, -SO₂-C₁-C₄-алкила, -S-C₁-C₄-галогеналкила, -S(O)-C₁-C₄-галогеналкила и SO₂-C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена,

R_p выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄-алкила,

X, Y независимо выбраны из группы, состоящей из CR⁷R⁸, O, S, и N-R⁹, где по меньшей мере один из X и Y представляет собой CR⁷R⁸, или

X, Y образуют вместе кольцевой член, выбранный из группы, состоящей из -C(O)-O-, -C(O)-NR⁹-, -S(O)-NR⁹-, -SO₂-NR⁹- и -SO₂-O-,

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, циано, -CHO, OH, C₁-C₄-алкила,

C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₁-C₄-алкокси,

C₁-C₄-галогеналкокси, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₃-C₆-циклоалкила,

C₃-C₆-галогенциклоалкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₃-C₄-алкенила,

C₃-C₄-алкинила, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкила, C₃-C₆-циклоалкил-C₁-C₃-алкила,

циано-C₁-C₄-алкила, -NH-C₁-C₄-алкила, N(C₁-C₄-алкил)₂, NH₂-C₁-C₄-алкила-,

C₁-C₄-алкил-NH-C₁-C₄-алкила-, (C₁-C₄-алкил)₂N-C₁-C₄-алкила-, C₁-C₄-алкил-C(O)-,

C₁-C₄-галогеналкил-C(O)-, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₁-C₄-алкокси-C(O)-,

бензилокси- C(O)-, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкил-C(O)-, -SO₂-C₁-C₄-алкила и

-SO₂-C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена;

фенил-C₁-C₄-алкила, необязательно замещенного 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями,

независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, -NO₂, циано,

C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₁-C₄-алкокси,

C₁-C₄-галогеналкокси, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкила),

-N(C₁-C₄-алкил)₂, -S-C₁-C₄-алкила, -S(O)-C₁-C₄-алкила, -SO₂-C₁-C₄-алкила,

-S-C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, -S(O)

-C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, и -SO₂-C₁-C₄-галогеналкила,

имеющего от 1 до 5 атомов галогена;

гетероцикл-ил-C₁-C₄-алкила, где гетероциклильный заместитель выбран из группы,

состоящей из 4-10-ти членного гетероциклоалкила, 5-ти членного гетероарила и 6-ти

членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2 или 3

заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, OH, -NO₂,

циано, C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₁-C₄-алкокси,

C₁-C₄-галогеналкокси, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкила),

-N(C₁-C₄-алкил)₂, -S-C₁-C₄-алкила, -S(O)-C₁-C₄-алкила, -SO₂-C₁-C₄-алкила,

-S-C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, S(O)-C₁-C₄-галогеналкила,

имеющего от 1 до 5 атомов галогена, и -SO₂-C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до

5 атомов галогена,

R² выбран из группы, состоящей из тетрагидро-2H-пиран-4-ила, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила, этила и 3-фторазетидин-1-ила,

R^3 представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил,

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -ОН, циано, C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -галогеналкокси, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, - NH_2 , - $NH(C_1$ - C_4 -алкила), - $N(C_1$ - C_4 -алкил) $_2$, предпочтительно водорода, галогена и C_1 - C_4 -алкокси, более предпочтительно фтора, хлора, метокси и изопропокси,

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -ОН, циано, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -галогеналкокси, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, - NH_2 , - $NH(C_1$ - C_4 -алкила), - $N(C_1$ - C_4 -алкил) $_2$,

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -ОН, циано, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -галогеналкокси, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, - NH_2 , - $NH(C_1$ - C_4 -алкила), - $N(C_1$ - C_4 -алкил) $_2$,

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода, ОН, фтора, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -алкокси,

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода, ОН, фтора, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -алкокси,

или R^7 и R^8 образуют вместе оксо группу (=O),

R^9 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, и C_1 - C_4 -алкокси,

R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода, ОН, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -алкокси,

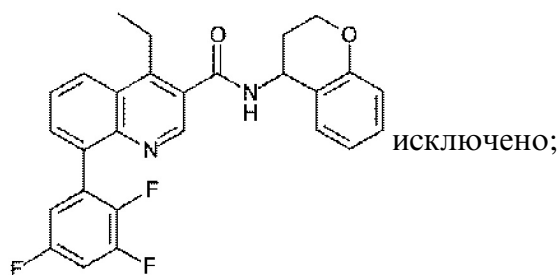
R^{11} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 -алкила и C_1 - C_4 -алкокси,

Q представляет собой 2,3,5-трифторфенил,

где когда Y представляет собой O, S или $N-R^9$, ни один из R^7 , R^8 , R^{10} и R^{11} не представляет собой -ОН или C_1 - C_4 -алкокси, и

где когда X представляет собой O, S или $N-R^9$, ни один из R^7 и R^8 не представляет собой -ОН или C_1 - C_4 -алкокси;

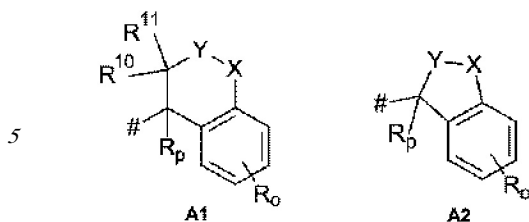
и где соединение формулы



и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

Согласно третьему варианту осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), выше, в которой:

А представляет собой А1 или А2,



о представляет собой 0, 1 или 2,

10 R выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄-алкила и C₁-C₄-алкокси, пиано, C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена,

R_p выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄-алкила,

15 X, Y независимо выбраны из группы, состоящей из CR⁷R⁸, O, S и N-R⁹, где по меньшей мере один из X и Y представляет собой CR⁷R⁸,

15 R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄-алкила, C₃-C₆-циклоалкила, C₃-C₄-алкенила, C₃-C₄-алкинила, C₁-C₄-алкокси-C₁-C₄-алкила, C₃-C₆-циклоалкил-C₁-C₃-алкила, циано-C₁-C₄-алкила,

20 R² выбран из группы, состоящей из тетрагидро-2H-пиран-4-ила, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила, этила и 3-фторазетидин-1-ила,

R³ представляет собой водород или C₁-C₄-алкил,

25 R⁴ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -ОН, циано, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкил)₂, предпочтительно водорода, галогена и C₁-C₄-алкокси, более предпочтительно фтора, хлора, метокси и изопропокси,

30 R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -ОН, циано, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкил)₂,

35 R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -ОН, циано, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, -NH₂, -NH(C₁-C₄-алкила), -N(C₁-C₄-алкил)₂,

40 R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄-алкил,

R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄-алкил,

или R⁷ и R⁸ образуют вместе оксо группу (=O),

45 R⁹ представляет собой C₁-C₄-алкил,

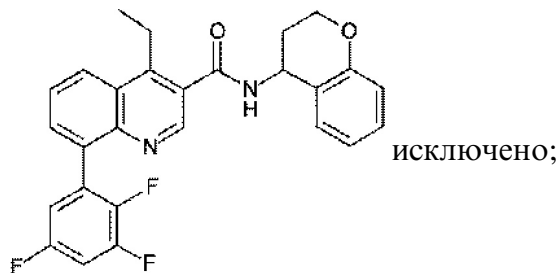
R¹⁰ выбран из группы, состоящей из водорода, ОН, C₁-C₄-алкила и C₁-C₄-алкокси,

R¹¹ представляет собой водород,

Q представляет собой 2,3,5-трифторфенил,

где когда Y представляет собой O, S или N-R⁹, R¹⁰ не представляет собой -OH или C₁-C₄-алкокси;

и где соединение формулы

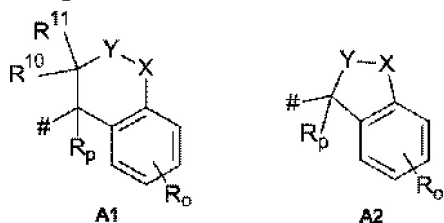


и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

Согласно четвертому варианту осуществления первого аспекта, настоящее

15 изобретение охватывает соединения общей формулы (I), выше, в которой:

A представляет собой A1 или A2,



o представляет собой 0, 1 или 2,

R выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси и пиано,

25 R_p выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄-алкила,

X выбран из группы, состоящей из CR⁷R⁸, O, S и N-R⁹,

Y представляет собой CR⁷R⁸ или O,

R¹ представляет собой водород или C₁-C₄-алкил,

30 R² выбран из группы, состоящей из тетрагидро-2H-пиран-4-ила, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила, этила и 3-фторазетидин-1-ила,

R³ представляет собой водород или C₁-C₄-алкил,

35 R⁴ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -OH, пиано, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₁-C₄-алкокси,

C₁-C₄-галогеналкокси, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, -NH₂, предпочтительно водорода, галогена и C₁-C₄-алкокси, более предпочтительно фтора, хлора, метокси и

40 R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -OH, пиано, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₁-C₄-алкокси,

R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -OH, циано, C₁-C₄-алкила, 45 C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₁-C₄-алкокси,

R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄-алкила,

R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄-алкила,

или R⁷ и R⁸ образуют вместе оксо группу (=O),

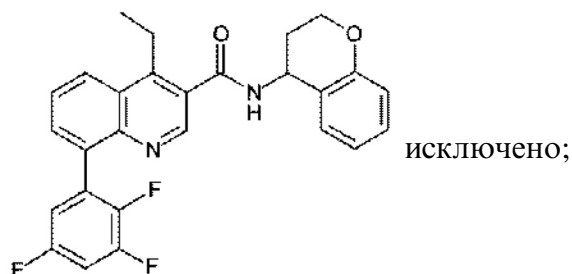
R⁹ представляет собой C₁-C₄-алкил,

R¹⁰ выбран из группы, состоящей из водорода, OH и C₁-C₄-алкила,

R¹¹ представляет собой водород,

Q представляет собой 2,3,5-трифторфенил,

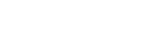
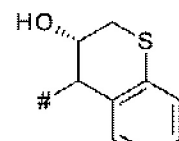
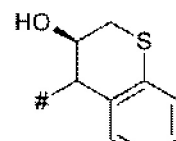
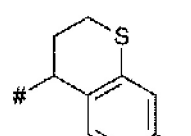
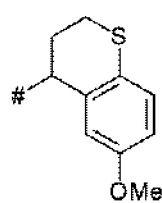
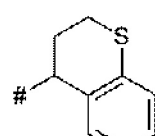
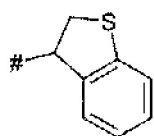
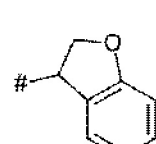
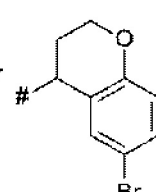
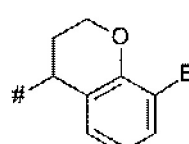
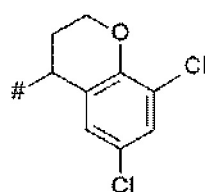
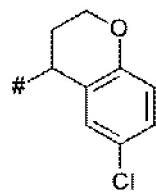
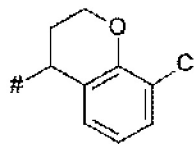
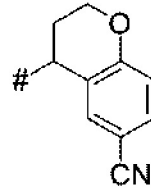
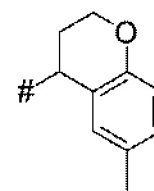
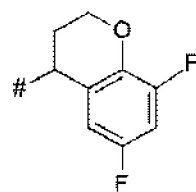
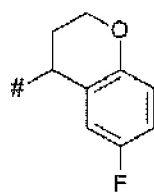
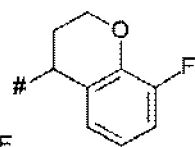
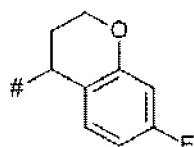
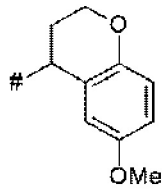
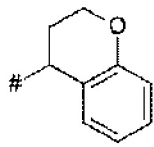
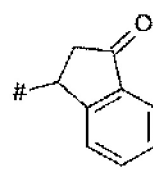
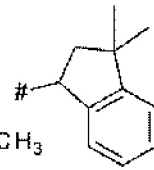
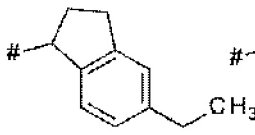
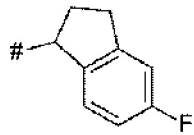
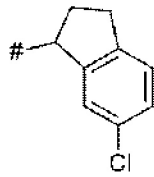
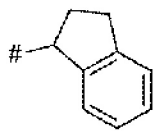
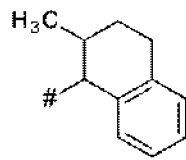
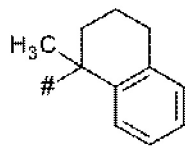
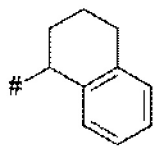
где соединение формулы

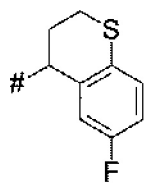


и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

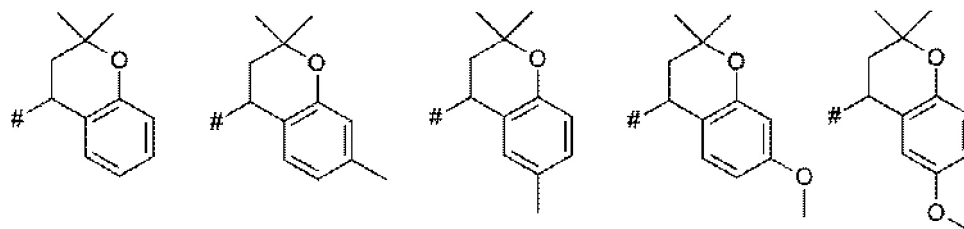
Согласно пятому варианту осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), выше, в которой:

A выбран из группы, состоящей из



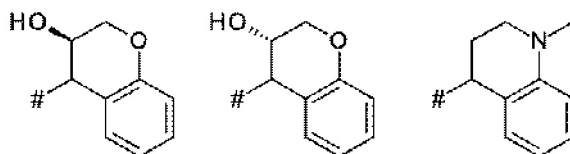


5

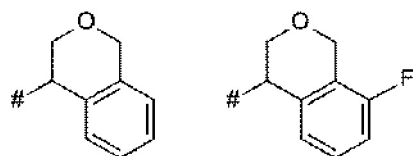


10

15



20



25

R^1 представляет собой водород или метил,

R^2 выбран из группы, состоящей из тетрагидро-2H-пиран-4-ила, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила, этила и 3-фторазетидин-1-ила,

R^3 представляет собой водород или метил,

30

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, -ОН, пиано, метила, метокси, трифторметила, трифторметокси и NH_2 , предпочтительно водорода, фтора, хлора и C_1 - C_4 -алкокси, более предпочтительно фтора, хлора, метокси и изопропокси,

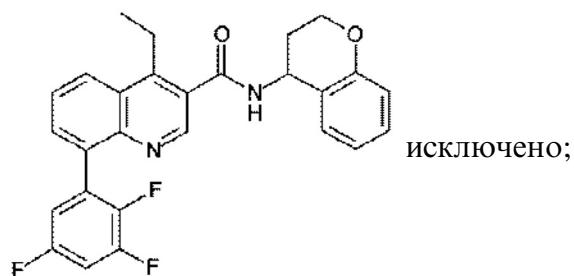
35

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, -ОН, пиано, метила, метокси и трифторметила,

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, -ОН, пиано, метила и метокси,

Q представляет собой 2,3,5-трифторфенил,
где соединение формулы

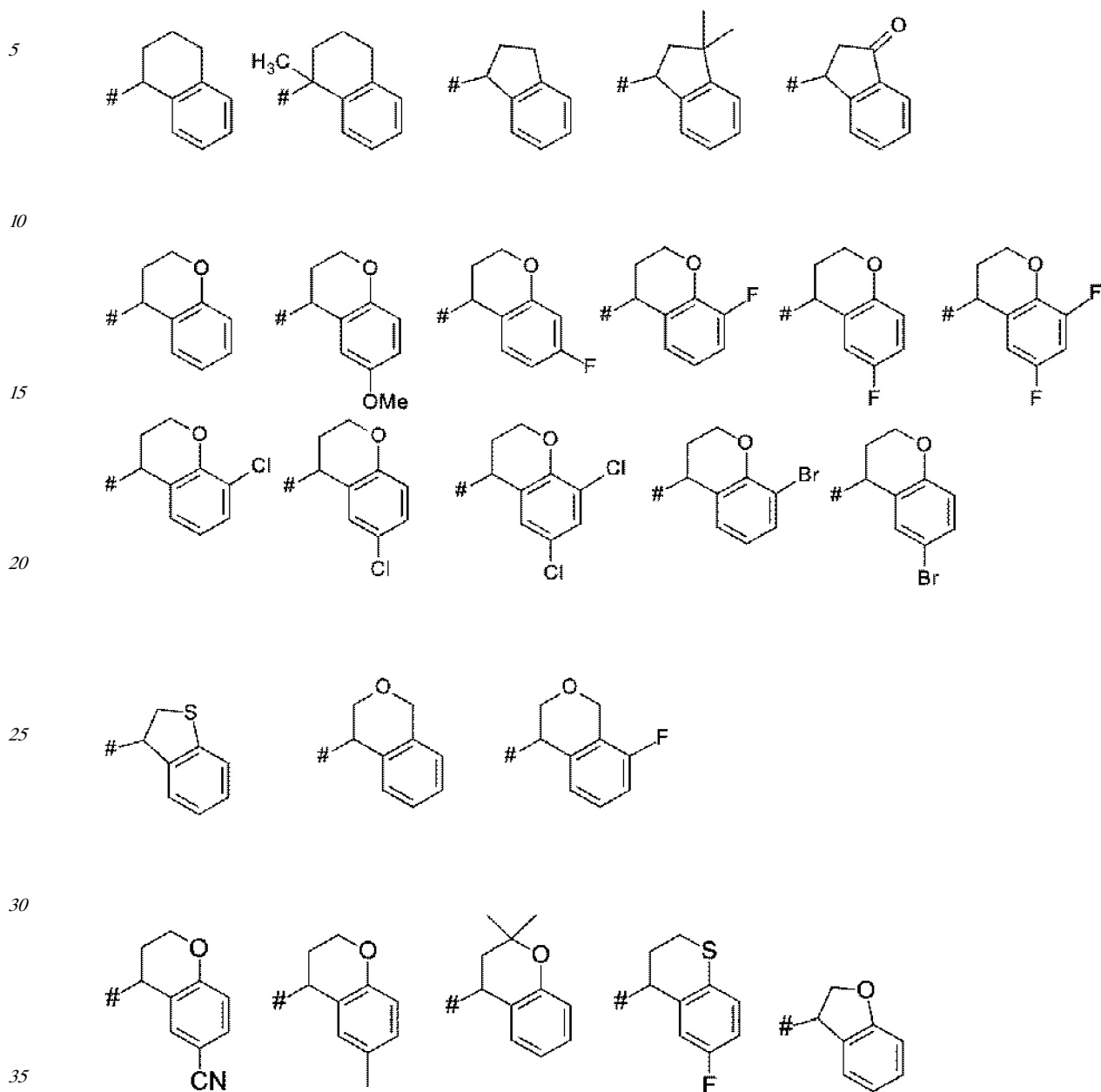
40



и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

Согласно шестому варианту осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), выше, в которой:

A выбран из группы, состоящей из



R^1 представляет собой водород или метил,

R^2 выбран из группы, состоящей из тетрагидро-2H-пиран-4-ила, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила, этила и 3-фторазетидин-1-ила,

R^3 представляет собой водород или метил,

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, метила, метокси, изопропокси и трифторметила, предпочтительно водорода, фтора, хлора, метокси и изопропокси,

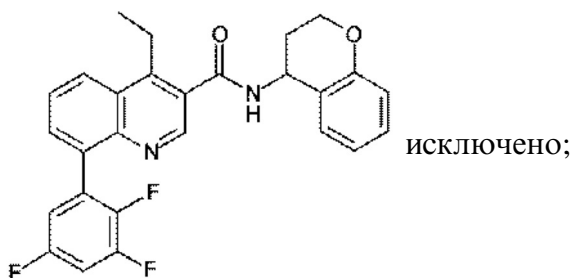
R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, -ОН, пиано, метила, трифторметокси и NH_2 ,

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, -ОН, пиано, метила и

метокси,

Q представляет собой 2,3,5-трифторфенил,
где соединение формулы

5



10

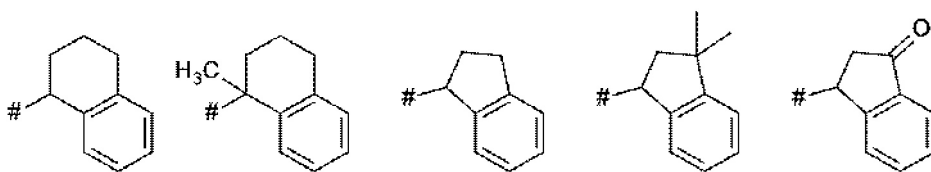
и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

Согласно седьмому варианту осуществления первого аспекта, настоящее изобретение
охватывает соединения общей формулы (I), выше, в которой:

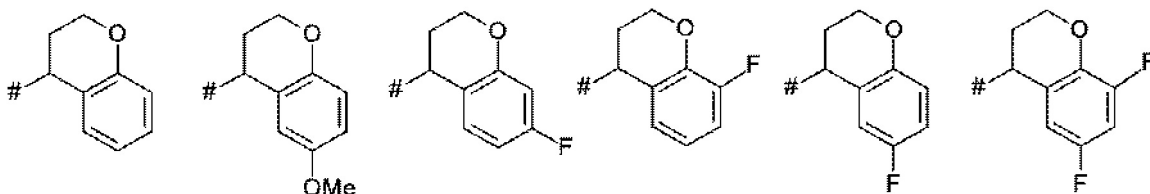
15

A выбран из группы, состоящей из

20



25

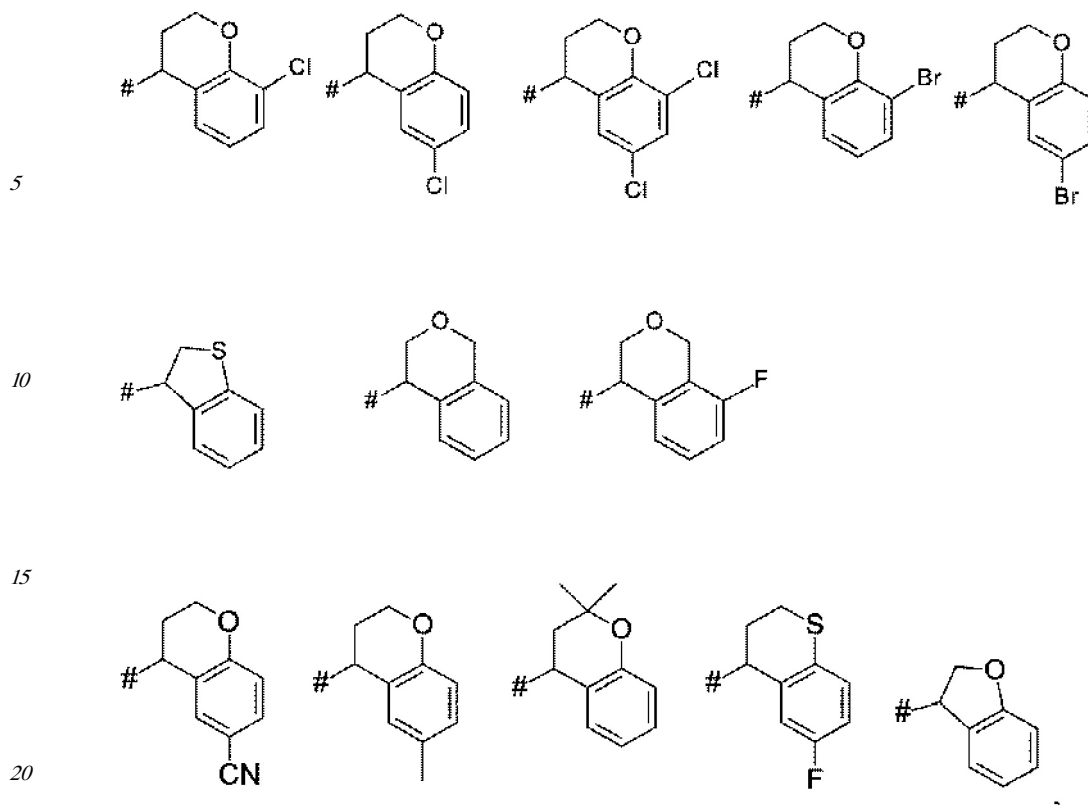


30

35

40

45



R^1 представляет собой водород или метил,

R^2 выбран из группы, состоящей из тетрагидро-2H-пиран-4-ила, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила, этила и 3-фторазетидин-1-ила,

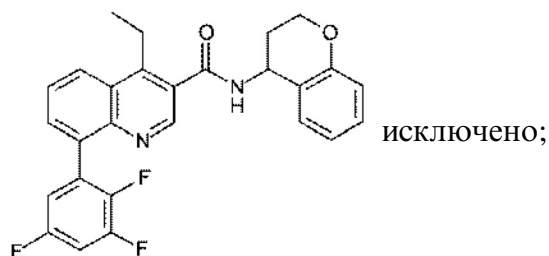
R^3 представляет собой водород или метил,

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, -ОН, пиано, метила, метокси, трифторметила, трифторметокси и NH_2 , предпочтительно водорода, фтора, хлора, метокси и изопропокси,

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, -ОН, пиано, метила, метокси и трифторметила,

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, -ОН, пиано, метила и метокси,

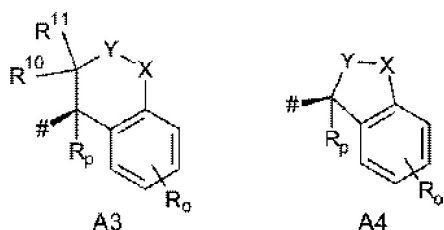
Q представляет собой 2,3,5-трифторфенил,
где соединение формулы



и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

Согласно восьмому варианту осуществления первого аспекта, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), выше, в которой:

A представляет собой A3 или A4



о представляет собой 0 или 1,

R выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси и циано,

R_p выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄-алкила,

X выбран из группы, состоящей из CR⁷R⁸, O, S и N-R⁹,

Y представляет собой CR⁷R⁸ или O,

R¹ представляет собой водород или C₁-C₄-алкил,

R² выбран из группы, состоящей из тетрагидро-2H-пиран-4-ила, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила, этила и 3-фторазетидин-1-ила,

R³ представляет собой водород или C₁-C₄-алкил,

R⁴ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -ОН, циано, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, NH₂, предпочтительно водорода, галогена и C₁-C₄-алкокси, более предпочтительно фтора, хлора, метокси и изопропокси,

R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -ОН, циано, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, имеющего от 1 до 5 атомов галогена,

R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -ОН, циано, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-галогеналкокси, имеющего от 1 до 5 атомов галогена,

R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄-алкила, R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄-алкила, или R⁷ и R⁸ образуют вместе оксо группу (=O),

R⁹ представляет собой C₁-C₄-алкил,

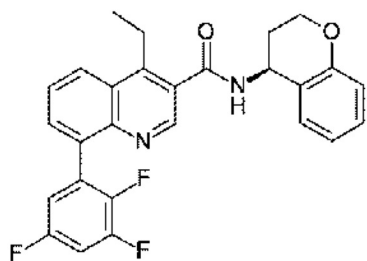
R¹⁰ выбран из группы, состоящей из водорода, ОН и C₁-C₄-алкила,

R¹¹ представляет собой водород,

Q представляет собой 2,3,5-трифторфенил,

где соединение формулы

5



исключено;

10

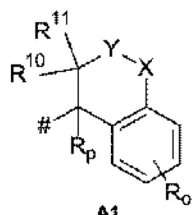
и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

Другие варианты осуществления первого аспекта настоящего изобретения:

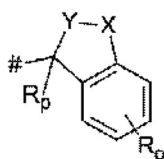
Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), выше, в которой:

A представляет собой A1 или A2,

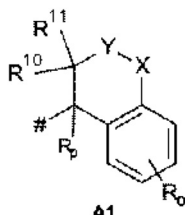
15



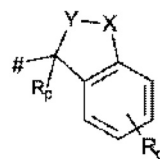
A1



A2



A1



A2

20

○ представляет собой 0, 1 или 1,

R выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄-алкила и C₁-C₄-алкокси, пиано, C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена,

R_p представляет собой водород,

25

X, Y независимо выбраны из группы, состоящей из CR⁷R⁸, O, S и N-R⁹, где по меньшей мере один из X и Y представляет собой CR⁷R⁸,

R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄-алкила,

30

R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄-алкила,

R⁹ представляет собой C₁-C₄-алкил,

R¹⁰ выбран из группы, состоящей из водорода, OH, C₁-C₄-алкила и C₁-C₄-алкокси,

и

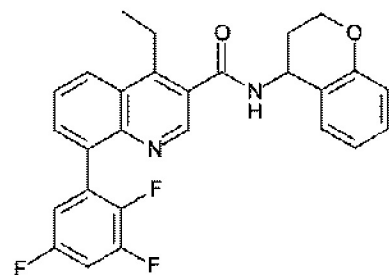
35

R¹¹ представляет собой водород,

где когда Y представляет собой O, S или N-R⁹, R¹⁰ не представляет собой -OH или C₁-C₄-алкокси,

и где соединение формулы

40



45

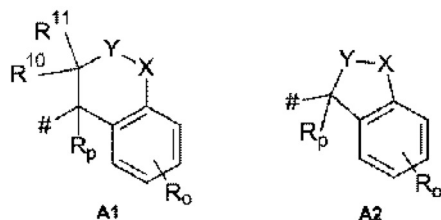
исключено;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), выше, в которой:

A представляет собой A1 или A2,

5



10

○ представляет собой 0, 1 или 2,

R выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄-алкила и C₁-C₄-алкокси, пиано, C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена,

15

R_p выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄-алкила,

X, Y независимо выбраны из группы, состоящей из CR⁷R⁸, O, S и N-R⁹, где по меньшей мере один из X и Y представляет собой CR⁷R⁸,

R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄-алкила,

20

R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄-алкила, или R⁷ и R⁸ образуют вместе оксо группу (=O),

R⁹ представляет собой C₁-C₄-алкил,

25

R¹⁰ выбран из группы, состоящей из водорода, OH, C₁-C₄-алкила и C₁-C₄-алкокси,

и

R¹¹ представляет собой водород,

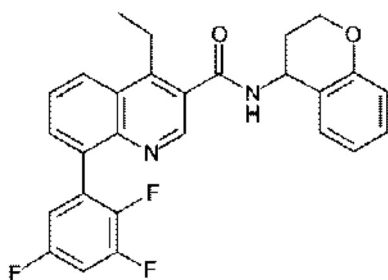
где когда Y представляет собой O, S или N-R⁹, R¹⁰ не представляет собой -OH или

30

C₁-C₄-алкокси,

и где соединение формулы

35



40

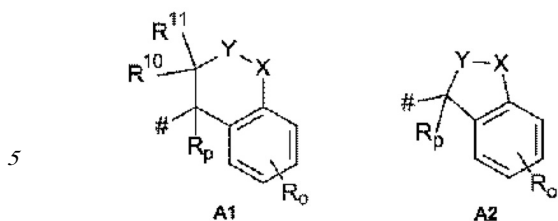
исключено;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), выше, в которой:

A представляет собой A1 или A2,

45



○ представляет собой 0, 1 или 2,

R выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄-алкила и C₁-C₄-алкокси, пиано, C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена,

R_p представляет собой водород, X, Y независимо выбраны из группы, состоящей из CR⁷R⁸, O и S,

где по меньшей мере один из X и Y представляет собой CR⁷R⁸,

R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄-алкила,

R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄-алкила, или R⁷ и R⁸ образуют вместе оксо группу (=O),

R¹⁰ выбран из группы, состоящей из водорода, OH, C₁-C₄-алкила и C₁-C₄-алкокси,

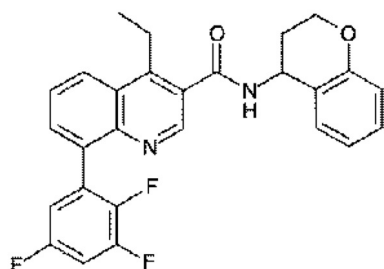
и

R¹¹ представляет собой водород,

где когда Y представляет собой O, S или N-R⁹, R¹⁰ не представляет собой -OH,

и где соединение формулы

25



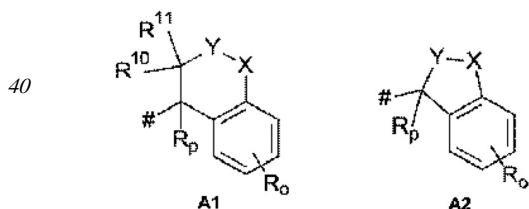
30

исключено;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), выше, в которой:

A представляет собой A1 или A2,



○ представляет собой 0 или 1,

R выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси и пиано,

R_p представляет собой водород,

X выбран из группы, состоящей из CR⁷R⁸, O, S и N-R⁹,

Y представляет собой CR^7R^8 ,

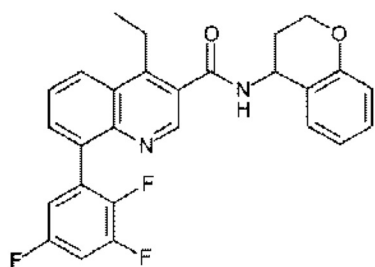
R^7 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 -алкила,

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 -алкила,

R^9 представляет собой C_1 - C_4 -алкил,

R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода, OH и C_1 - C_4 -алкила, и

R^{11} представляет собой водород, и где соединение формулы

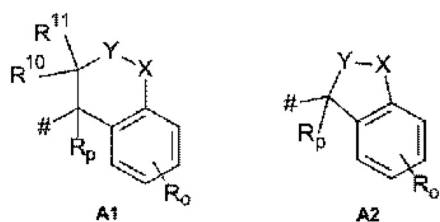


исключено;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), выше, в которой:

A представляет собой A1 или A2,



O представляет собой 0 или 1,

R выбран из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси и пиано,

R_p выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 -алкила, X выбран из группы,

состоящей из CR^7R^8 , O, S и $N-R^9$,

Y представляет собой CR^7R^8 или O,

R^7 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 -алкила,

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 -алкила,

или R^7 и R^8 образуют вместе оксо группу ($=O$),

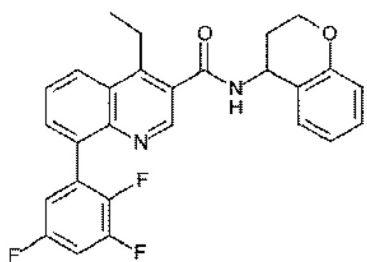
R^9 представляет собой C_1 - C_4 -алкил,

R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода, OH и C_1 - C_4 -алкила, и

R^{11} представляет собой водород,

где соединение формулы

5



исключено;

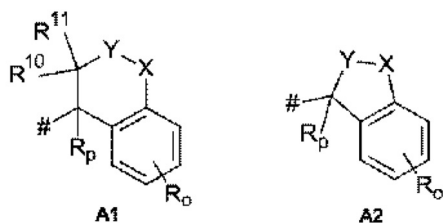
и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

10

Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), выше, в которой:

A представляет собой A1 или A2,

15



20

○ представляет собой 0 или 1,

R выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси и пиано,

R_p представляет собой водород,

X выбран из группы, состоящей из CR⁷R⁸, O и S,

25

Y представляет собой CR⁷R⁸ или O,

R⁷ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄-алкила,

R⁸ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄-алкила,

30

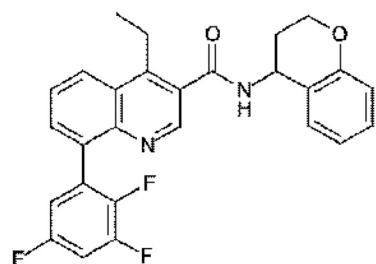
или R⁷ и R⁸ образуют вместе оксо группу (=O),

R¹⁰ выбран из группы, состоящей из водорода, OH и C₁-C₄-алкила, и

R¹¹ представляет собой водород,

где соединение формулы

35



40

исключено;

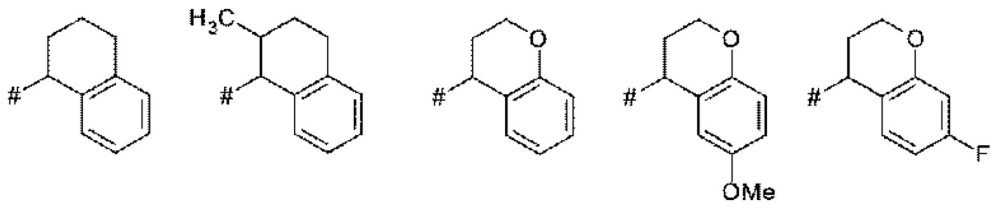
и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), выше, в которой:

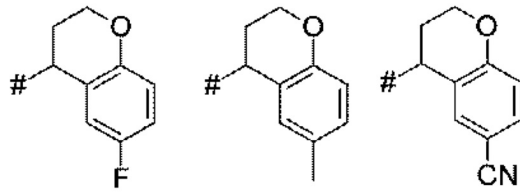
45

A выбран из группы, состоящей из

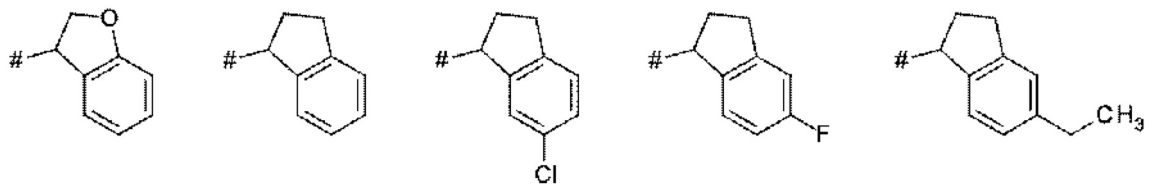
5



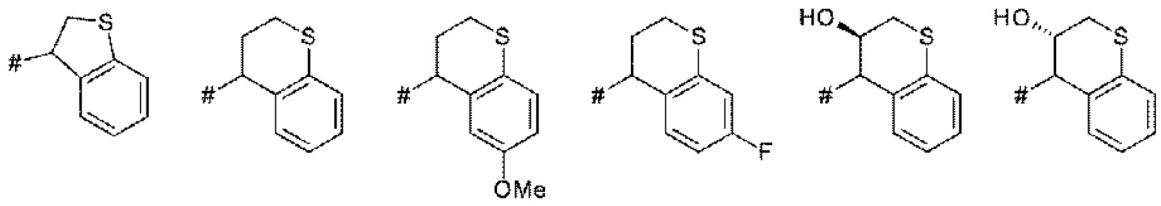
10



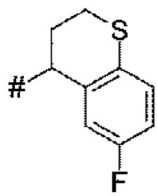
15



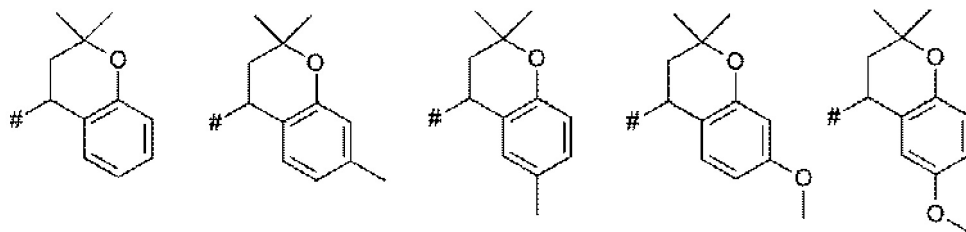
20



25

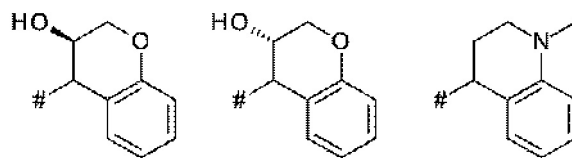


30



35

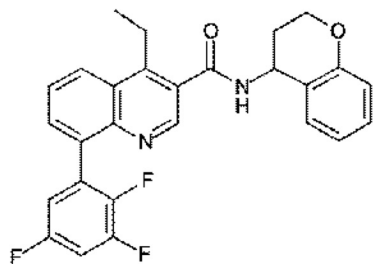
40



где соединение формулы

45

5



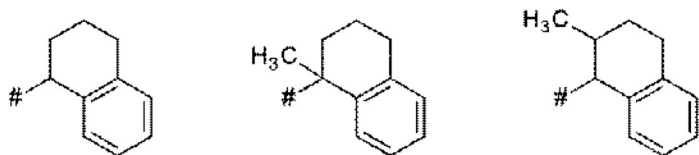
ИСКЛЮЧЕНО;

10

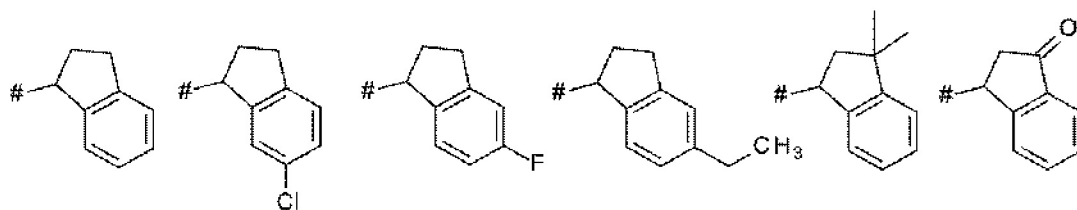
и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.
Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), выше, в которой:

A выбран из группы, состоящей из

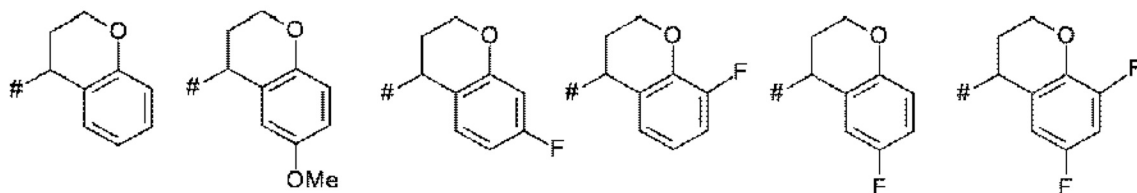
15



20

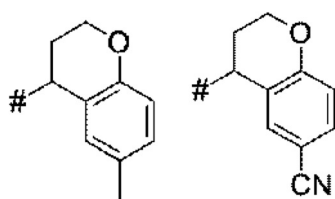


25

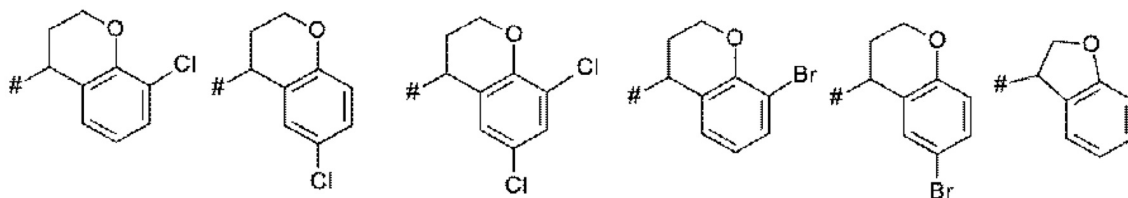


30

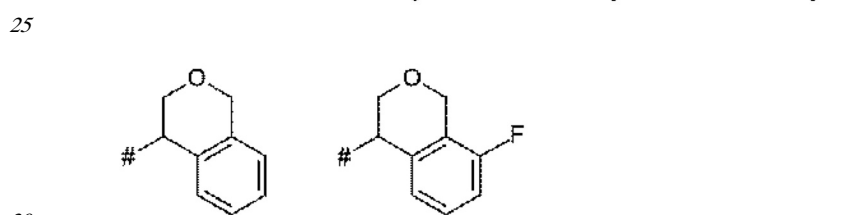
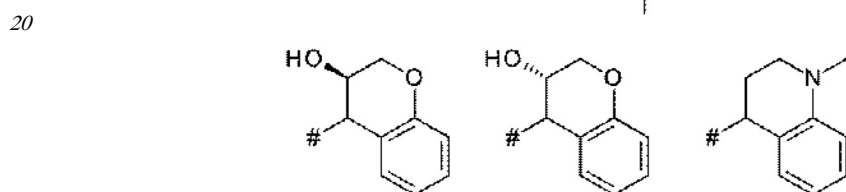
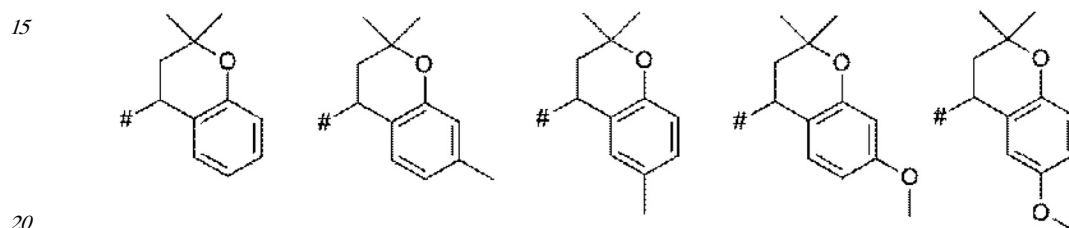
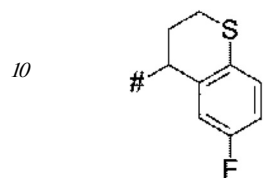
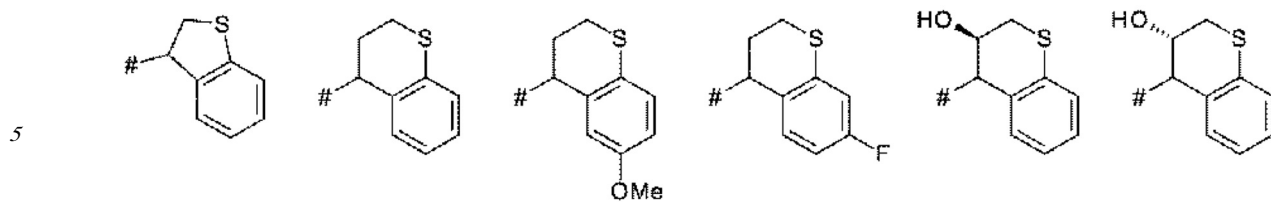
35



40

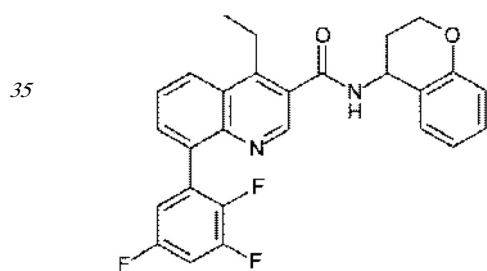


45



30

где соединение формулы



40

исключено;

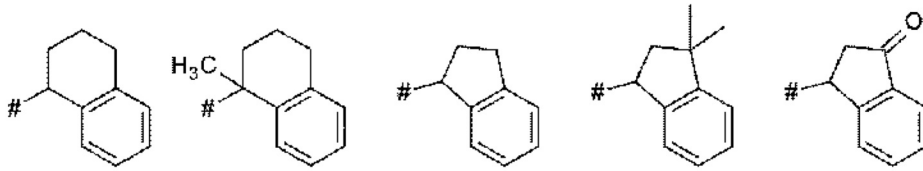
и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), выше, в которой:

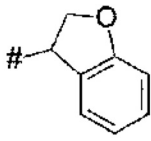
A выбран из группы, состоящей из

45

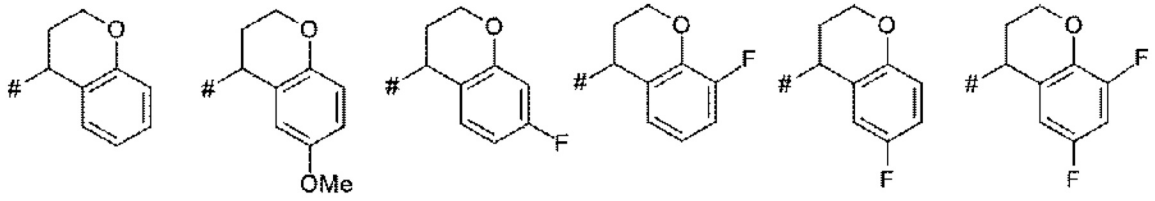
5



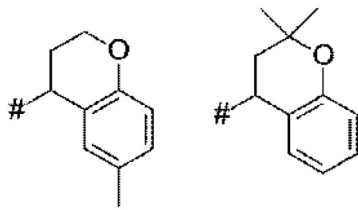
10



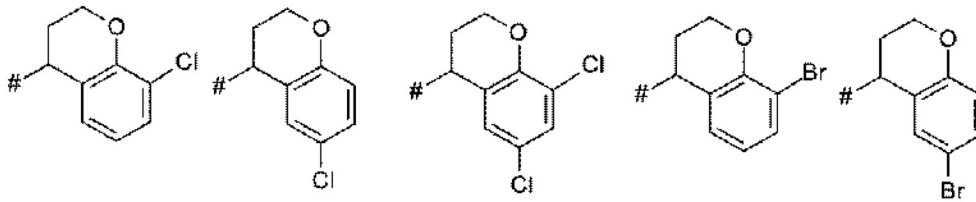
15



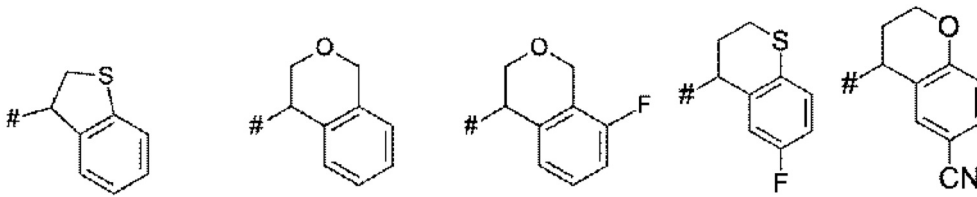
20



25



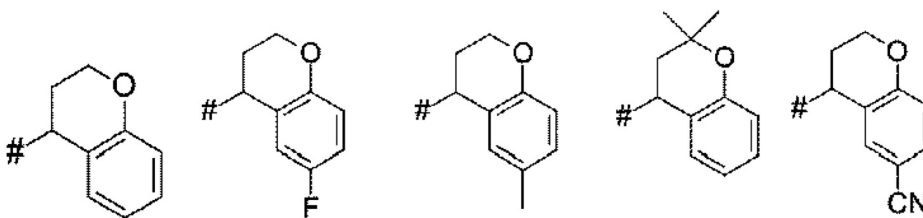
30



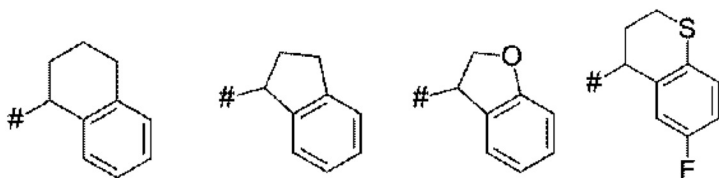
35

предпочтительно

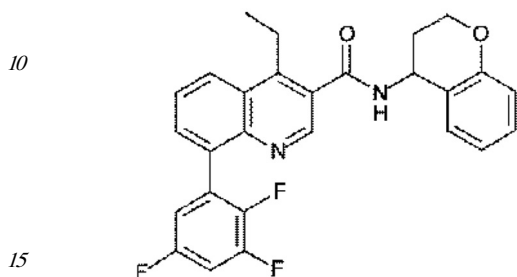
40



45



где соединение формулы



исключено;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), выше, в которой:

20 А выбрано из группы A¹ как определено в любом месте в настоящем документе выше;

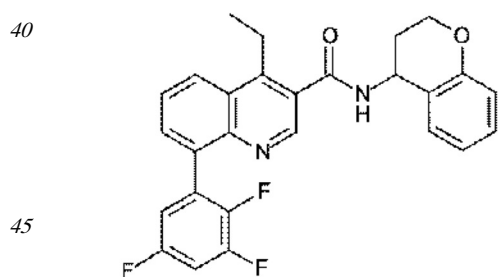
25 предпочтительно, А представляет собой ;

при условии, что R⁴ не представляет собой водород, когда R² представляет собой

30 этил, и когда А представляет собой .

35 Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), выше, в которой:

R² выбран из группы, состоящей из тетрагидро-2Н-пиран-4-ила, 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ила, этила и 3-фторазетидин-1-ила, где соединение формулы

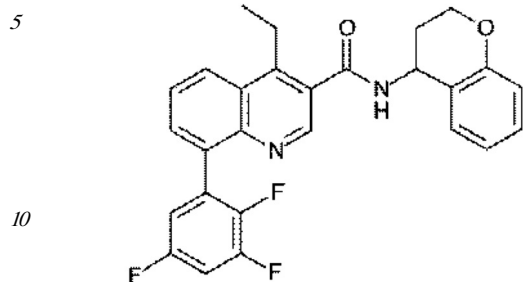


исключено;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), выше, в которой:

R_p представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил, где соединение формулы

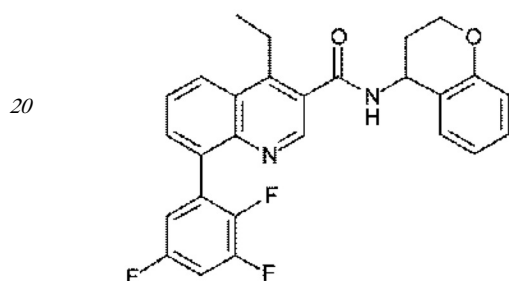


исключено;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), выше, в которой:

R_p представляет собой водород или метил, где соединение формулы

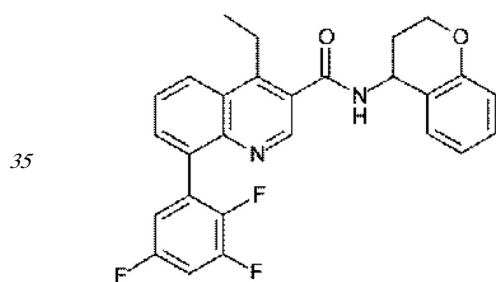


исключено;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), выше, в которой:

R^3 представляет собой водород или C_1 - C_4 -алкил, где соединение формулы



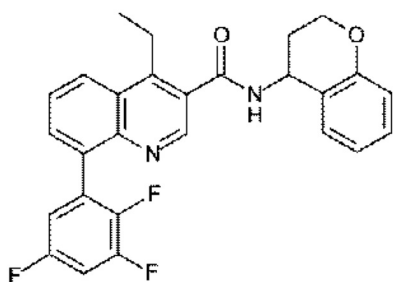
исключено;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), выше, в которой:

R^3 представляет собой водород или метил,

где соединение формулы



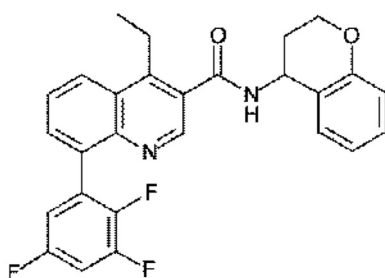
исключено;

10 и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), выше, в которой:

15 R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -ОН, пиано, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -галогеналкокси, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, NH_2 , предпочтительно водорода, галогена и C_1 - C_4 -алкокси, более предпочтительно фтора, хлора, метокси и изопророкси,

где соединение формулы



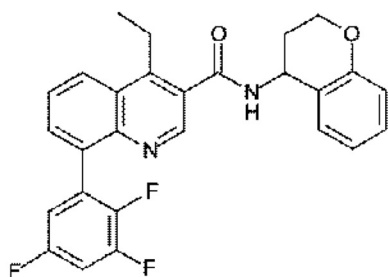
исключено;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

30 Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), выше, в которой:

35 R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, -ОН, пиано, метила, метокси, изопророкси, трифторметила, трифторметокси и NH_2 , предпочтительно водорода, фтора, хлора, метокси и изопророкси,

где соединение формулы



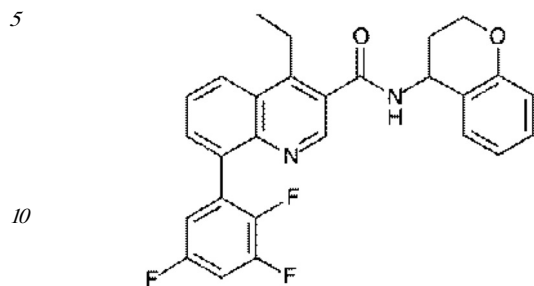
исключено;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), выше, в которой:

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -ОН, пиано, C_1 - C_4 -алкила,

C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₁-C₄-алкокси,
C₁-C₄-галогеналкокси, имеющего от 1 до 5 атомов галогена,
где соединение формулы

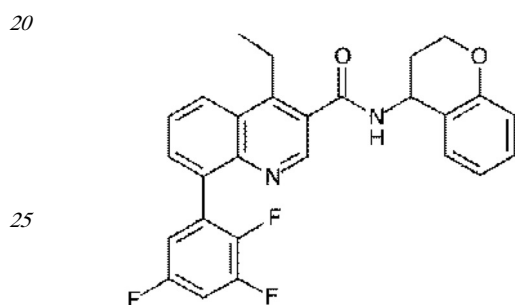


исключено;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

15 Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), выше, в которой:

R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, -ОН, пиано, метила,
метокси и трифторметил,
где соединение формулы

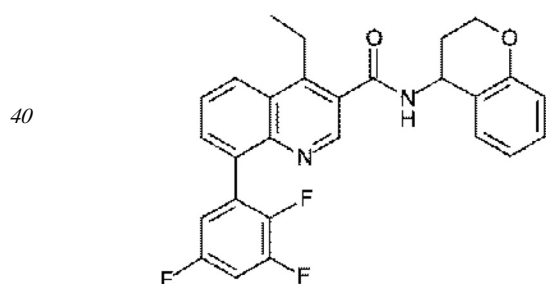


исключено;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

30 Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), выше, в которой:

R⁶ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -ОН, пиано, C₁-C₄-алкила,
C₁-C₄-галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C₁-C₄-алкокси,
35 C₁-C₄-галогеналкокси, имеющего от 1 до 5 атомов галогена,
где соединение формулы



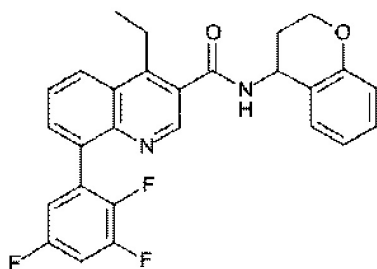
исключено;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), выше, в которой:

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, -ОН, пиано, метила и метокси,

где соединение формулы



исключено;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), выше, в которой:

R^2 представляет собой тетрагидро-2H-пиран-4-ил, Q представляет собой 2,3,5-трифторфенил,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), выше, в которой:

R^2 представляет собой 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил, Q представляет собой 2,3,5-трифторфенил,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), выше, в которой:

R^2 представляет собой этил,

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, ОН, циано, C_1 - C_4 -алкила,

C_3 - C_6 -циклоалкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена,

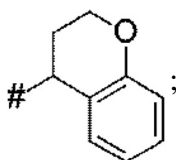
C_1 - C_4 -алкокси- C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -галогеналкокси, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C_1 - C_4 -алкил- $C(O)-$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4-алкила)$, $-N(C_1-C_4-алкил)_2$,

$-S-C_1-C_4-алкила$, $-S(O)-C_1-C_4-алкила$, $-SO_2-C_1-C_4-алкила$, предпочтительно водорода,

галогена и C_1 - C_4 -алкокси, более предпочтительно фтора, хлора, метокси и изопропокси,

Q представляет собой 2,3,5-трифторфенил, при условии, что R^4 не представляет собой

водород, когда A представляет собой



и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I), выше, в которой:

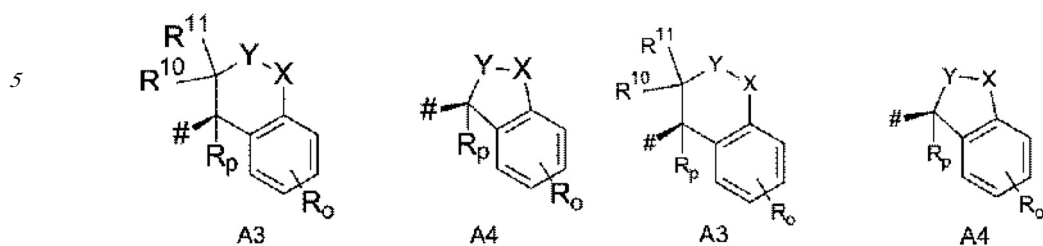
R^2 представляет собой 3-фторазетидин-1-ил,

Q представляет собой 2,3,5-трифторфенил,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

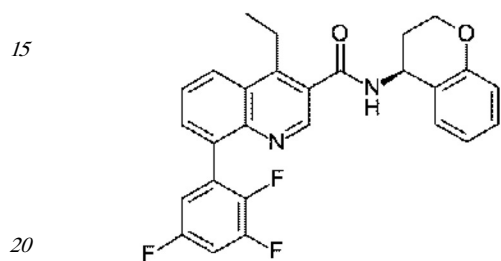
Согласно другому варианту осуществления первого аспекта настоящее изобретение

охватывает соединения формулы (I), выше, в которой
 А представляет собой А3 или А4



где

R_p выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄-алкил; предпочтительно водород,
 где соединение формулы



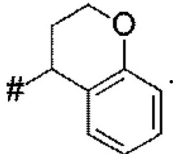
исключено;

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения в любом или во всех вариантах
 осуществления, описанных в любом месте в настоящем документе, в определении X и/
 25 или Y "NR⁹", как определено выше, исключено.

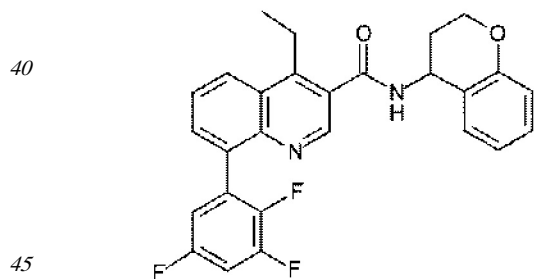
Согласно другому аспекту настоящее изобретение охватывает соединения формулы
 (I), как определено в любом из вариантов осуществления в настоящем документе, в
 которой:

30 R⁴ имеет значение, как определено в любом месте в настоящем документе, при
 условии, что R⁴ не представляет собой водород, когда R² представляет собой этил, и

когда А представляет собой 

35

Кроме того, соединение формулы



исключено из настоящего изобретения.

В конкретном другом варианте выполнения первого объекта настоящее изобретение

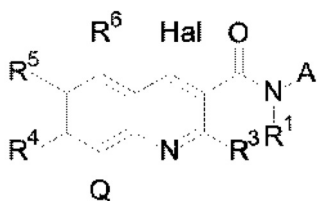
охватывает комбинации двух или более из вышеуказанных вариантов выполнения настоящего изобретения, обозначенных как "другие варианты выполнения первого объекта настоящего изобретения".

Настоящее изобретение охватывает любую подкомбинацию в рамках любого варианта выполнения настоящего изобретения или объекта настоящего изобретения соединений общей формулы (I), выше.

Настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), которые раскрыты в части Примеры в описании настоящего изобретения, ниже.

Соединения согласно настоящему изобретению общей формулы (I) может быть получено согласно схемам 1-5, как показано в Экспериментальной части настоящего изобретения (Общие методики). Описанные схемы и методики иллюстрируют пути синтеза соединений общей формулы (I) согласно настоящему изобретению и не предназначены для ограничения. Специалисту в данной области ясно, что порядок преобразований, как показано на схемах 1-5, может быть модифицирован различными способами. Следовательно, порядок преобразований, приведенный в качестве примера на этих схемах, не является ограничивающим. Кроме того, взаимопревращение любого из заместителей Q, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ или R⁶, может быть достигнуто до и/или после приведенных примеров преобразований. Эти модификации могут быть такими, как введение защитных групп, отщепление защитных групп, восстановление или окисление функциональных групп, галогенирование, металлирование, замещение или другие реакции, известные специалисту в данной области. Эти преобразования включают те, которые вводят функциональную группу, которая позволяет дальнейшее взаимопревращение заместителей. Соответствующие защитные группы и их введение и отщепление хорошо известны специалисту в данной области (смотрите, например, T.W. Greene и P.G.M. Wuts в Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley 1999). Конкретные примеры описаны в последующих абзацах.

Согласно второму аспекту, настоящее изобретение охватывает способы получения соединений общей формулы (I), как указано выше, причем указанные способы включают стадию введения промежуточного соединения общей формулы 1N:



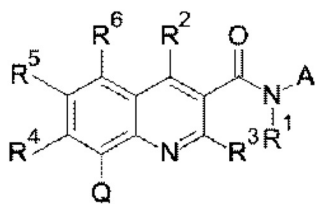
1N,

в которой A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ и Q имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I), как определено выше, и Hal представляет собой галоген, в частности хлор и бром, в реакцию с соединением общей формулы 1F:

R²H

1F,

в которой R^2 представляет собой 3-фторазетидин, получая таким образом соединение общей формулы (I):

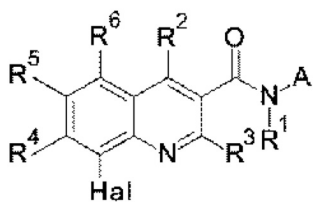


10
(I),

в которой A, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и Q имеют значения, как определено выше, и R^2

15 затем необязательно превращая указанные соединения в сольваты, соли и/или сольваты таких солей, применяя соответствующие (i) растворители и/или (ii) основания или кислоты.

20 Согласно альтернативному варианту осуществления второго аспекта настоящее изобретение охватывает способы получения соединений общей формулы (I), как указано выше, причем указанные способы включают стадию введения промежуточного соединения общей формулы 1T:

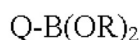


30 в которой A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I), как определено выше, и в которой Hal представляет собой галоген, в частности хлор, бром или иод,

при условии, что R^4 не представляет собой водород, когда R^2 представляет собой

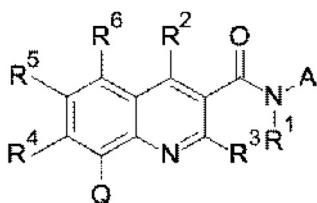
35 этил, и когда A представляет собой

40 в реакцию с соединением общей формулы 1H:



1H,

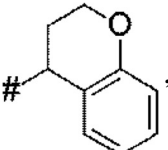
45 в которой Q представляет собой 2,3,5-трифторфенил, и каждый R индивидуально может представлять собой H или Me, или оба R представляют собой пинаколат, получая таким образом соединение общей формулы (I):



10 (I),

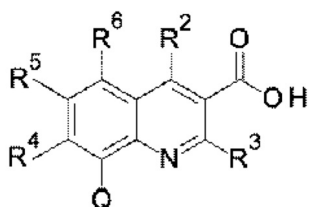
в которой А, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ имеют значения, как определено выше, и Q представляет собой 2,3,5-трифторфенил,

при условии, что R⁴ не представляет собой водород, когда R² представляет собой

15 этил, и когда А представляет собой ,

20 затем необязательно превращая указанные соединения в сольваты, соли и/или сольваты таких солей, применяя соответствующие (i) растворители и/или (ii) основания или кислоты.

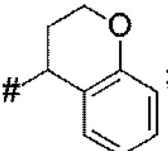
Согласно альтернативному варианту осуществления второго аспекта настоящее изобретение охватывает способы получения соединений общей формулы (I), как указано
25 выше, причем указанные способы включают стадию введения промежуточного соединения общей формулы 1W:



35 **1W,**

в которой Q, R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I), как определено выше,

при условии, что R⁴ не представляет собой водород, когда R² представляет собой

40 этил, и когда А представляет собой ;

в реакцию с соединением общей формулы 1M:

45



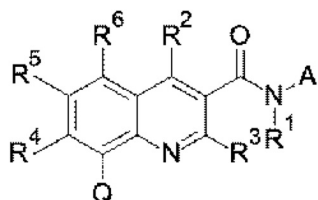
5

1M,

в которой R^1 и A имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I), как определено выше,

получая таким образом соединение общей формулы (I):

10



15

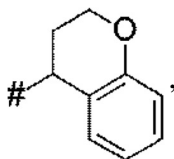
(I),

20

в которой A , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и Q имеют значения, как определено выше, при условии, что R^4 не представляет собой водород, когда R^2 представляет собой

25

этил, и когда A представляет собой

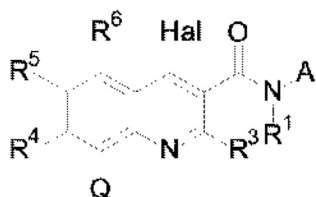


затем необязательно превращая указанные соединения в сольваты, соли и/или сольваты таких солей, применяя соответствующие (i) растворители и/или (ii) основания или кислоты.

30

Согласно альтернативному варианту осуществления второго аспекта настоящее изобретение охватывает способы получения соединений общей формулы (I), как указано выше, причем указанные способы включают стадию введения промежуточного соединения общей формулы 1N:

35



40

1N,

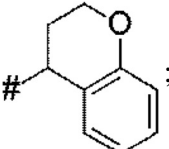
45

в которой Q , A , R^1 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I), как определено выше, и Hal представляет собой галоген, в частности хлор и бром,

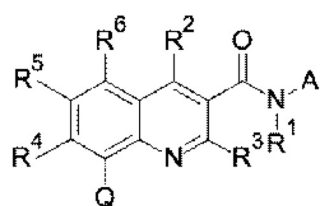
в реакцию с соединением общей формулы 2A:

R²Met-X**2A,**

в которой R² представляет собой этил или 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил, Met представляет собой магний или цинк, и X представляет собой хлор, бром или иод, при условии, что R⁴ не представляет собой водород, когда R² представляет собой

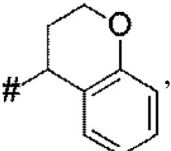
этил, и когда A представляет собой ;

получая таким образом соединение общей формулы (I):



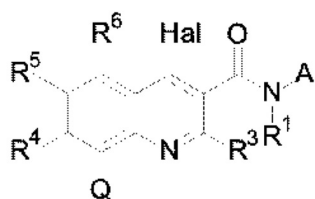
(I),

в которой A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ и Q имеют значения, как определено выше, и R² представляет собой этил или 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил, при условии, что R⁴ не представляет собой водород, когда R² представляет собой этил, и когда A представляет

собой .

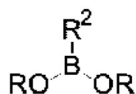
затем необязательно превращая указанные соединения в сольваты, соли и/или сольваты таких солей, применяя соответствующие (i) растворители и/или (ii) основания или кислоты.

Согласно альтернативному варианту осуществления второго аспекта настоящее изобретение охватывает способы получения соединений общей формулы (I), как указано выше, причем указанные способы включают стадию введения промежуточного соединения общей формулы 1N:

**1N,**

в которой Q, A, R¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I), как определено выше, и Hal представляет собой галоген, в частности хлор и бром,

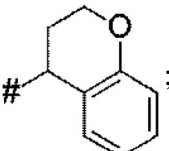
в реакцию с соединением общей формулы 2P:



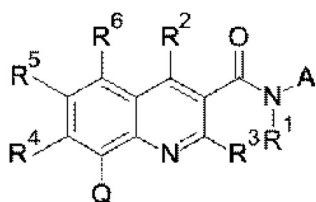
2P,

в которой R² представляет собой этил или 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил, и каждый R индивидуально может представлять собой H или Me, или оба R представляют собой пинаколат,

при условии, что R⁴ не представляет собой водород, когда R² представляет собой

этил, и когда A представляет собой ;

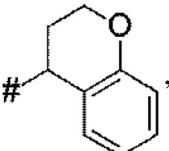
получая таким образом соединение общей формулы (I):



(I),

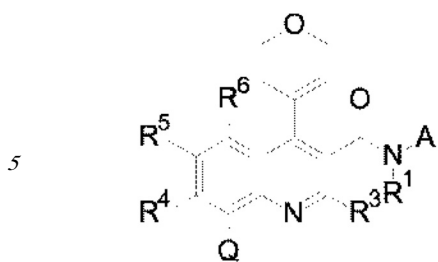
в которой A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ и Q имеют значения, как определено выше, и R² представляет собой этил или 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил,

при условии, что R⁴ не представляет собой водород, когда R² представляет собой

этил, и когда A представляет собой .

затем необязательно превращая указанные соединения в сольваты, соли и/или сольваты таких солей, применяя соответствующие (i) растворители и/или (ii) основания или кислоты.

Согласно альтернативному варианту осуществления второго аспекта настоящее изобретение охватывает способы получения соединений общей формулы (I), как указано выше, причем указанные способы включают стадию введения промежуточного соединения общей формулы I-b1:

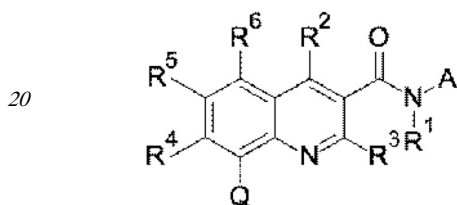


10 **I-b1,**

в которой Q, A, R¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I), как определено выше,

15 в реакцию с водородом (H₂) в присутствии катализаторов, таких как палладий на активированном угле,

получая таким образом соединение общей формулы (I):



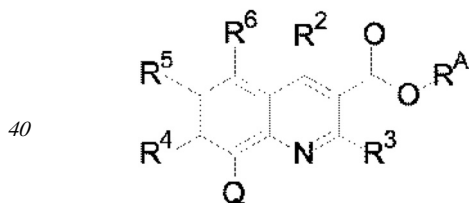
25 (I),

в которой A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, и Q имеют значения, как определено выше, и R² представляет собой тетрагидропиран-4-ил,

30 затем необязательно превращая указанные соединения в сольваты, соли и/или сольваты таких солей, применяя соответствующие (i) растворители и/или (ii) основания или кислоты.

Согласно третьему аспекту настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения, которые полезны для получения соединений общей формулы (I), выше.

35 В частности, настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения общей формулы (II):



45 (II),

в которой

R² представляет собой OH или имеет значения, как определено для соединения общей формулы (I) выше,

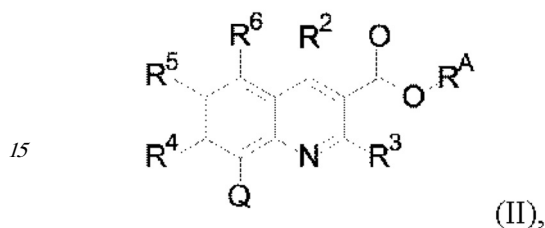
R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , и Q имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) выше, и

R^A представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил,

и их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты или соли, или их смеси.

Согласно четвертому аспекту настоящее изобретение охватывает применение указанных промежуточных соединений для получения соединения общей формулы (I), как определено выше.

В частности, настоящее изобретение охватывает применение указанных промежуточных соединений общей формулы (II):



в которой

R^2 представляет собой OH или имеет значения, как определено для соединения общей формулы (I) выше,

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , и Q имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) выше, и

R^A представляет собой H или C_1 - C_4 -алкил, для получения соединения общей формулы (I), как указано выше.

Настоящее изобретение охватывает промежуточные соединения, которые раскрыты в Экспериментальной части в описании настоящего изобретения, ниже.

Соединения общей формулы (I), согласно настоящему изобретению, могут быть превращены в любую соль, предпочтительно фармацевтически приемлемые соли, как описано в настоящей заявке, любым способом, который известен специалисту в данной области техники. Аналогично любая соль соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению, может быть превращена в свободное соединение любым способом, который известен специалисту в данной области техники.

Соединения общей формулы (I) согласно настоящему изобретению продемонстрировали ценный фармакологический спектр действия, которого нельзя было предсказать. Соединения соответствовали настоящему изобретению, как неожиданно было обнаружено, эффективно взаимодействовать с Slo-1, и поэтому можно использовать указанные соединения для лечения или профилактики заболеваний, особенно гельминтоза, в частности, желудочно-кишечного и внекишечного гельминтоза, более конкретно желудочно-кишечных и внекишечных инфекций с нематодами у людей и животных.

Соединения согласно настоящему изобретению можно использовать для контроля, лечения и/или профилактики гельминтоза, в частности желудочно-кишечных и внекишечного гельминтоза. Этот способ включает введение нуждающемуся в этом млекопитающему небольшого количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, изомера, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира; которые эффективны для лечения нарушения.

В альтернативном варианте этот способ включает введение птицам, а именно птицам

клеточного содержания или, в частности, домашней птице, нуждающимся в этом, количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, изомера, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира; которые эффективны для лечения нарушения.

5 В частности, в области ветеринарной медицины соединения согласно настоящему изобретению подходят с благоприятной токсичностью у теплокровных животных, для борьбы с паразитами, в частности гельминтами, которые встречаются в животноводстве, разведении животных, зоопарке, лаборатории, у экспериментальных и домашних животных. Они активны против всех или конкретных стадий развития паразитов, в
10 частности гельминтов.

Сельскохозяйственные животные включают, например, млекопитающих, таких как овцы, козы, лошади, ослы, верблюды, буйволы, кролики, олени, палевые олени и, в частности, крупный рогатый скот и свиньи; или птиц, таких как индейки, утки, гуси и, в частности, цыплята; или рыб или ракообразных, например, в аквакультуре.

15 Домашние животные включают, например, млекопитающих, таких как хомяки, морские свинки, крысы, мыши, шиншиллы, хорьки или, в частности, собаки, кошки; птицы клеточного содержания; рептилии; амфибии или аквариумные рыбы.

Настоящее изобретение также обеспечивает способы лечения гельминтоза, в частности желудочно-кишечного и внекишечного гельминтоза, более конкретно
20 желудочно-кишечных и внекишечных инфекций, вызванных нематодами.

Эти нарушения хорошо охарактеризованы у животных, и их можно лечить путем введения фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению.

Термин «лечить» или «лечение», используемый в описании настоящего изобретения, используется традиционно, например, контроль или уход за субъектом с целью борьбы,
25 облегчения, уменьшения, освобождения, улучшения состояния болезни или нарушения, таких как инфекция, вызванная нематодами. В частности, и особенно в области здоровья животных или ветеринарной области, термин «лечить» или «лечение» включает профилактическое, метафилактическое или терапевтическое лечение.

Гельминты, патогенные для человека или животных, включают, например, скребни,
30 нематоды, пентастомы и плоские черви (например, моногенеи, цестоды и трематоды).

Примерные гельминты включают, без какого-либо ограничения:

Моногенеи: например: *Dactylogyrus* spp., *Gyrodactylus* spp., *Microbothrium* spp., *Polystoma* spp., *Troglocephalus* spp.

Цестоды: из отряда Pseudophyllidea, например: *Bothridium* spp., *Diphyllobothrium* spp.,
35 *Diplogonoporus* spp., *Ichthyobothrium* spp., *Ligula* spp., *Schistocephalus* spp., *Spirometra* spp.

из отряда Циклофиллиды, например: *Andyra* spp., *Anoplocephala* spp., *Avitellina* spp., *Bertiella* spp., *Cittotaenia* spp., *Davainea* spp., *Diorchis* spp., *Diplopylidium* spp., *Dipylidium* spp., *Echinococcus* spp., *Echinocotyle* spp., *Echinolepis* spp., *Hydatigera* spp., *Hymenolepis* spp., *Joyeuxiella* spp., *Mesocestoides* spp., *Moniezia* spp., *Paranoplocephala* spp., *Raillietina* spp.,
40 *Stilesia* spp., *Taenia* spp., *Thysaniezia* spp., *Thysanosoma* spp.

Трематоды: из класса дигенетические сосальщики, например: *Austrobilharzia* spp., *Brachylaima* spp., *Calicophoron* spp., *Catantropis* spp., *Clonorchis* spp., *Collyriclum* spp., *Cotylophoron* spp., *Cyclocoelum* spp., *Dicrocoelium* spp., *Diplostomum* spp., *Echinochasmus* spp., *Echinoparyphium* spp., *Echinostoma* spp., *Eurytrema* spp., *Fasciola* spp., *Fasciolides* spp.,
45 *Fasciolopsis* spp., *Fischoederius* spp., *Gastrothylacus* spp., *Gigantobilharzia* spp., *Gigantocotyle* spp., *Heterophyes* spp., *Hypoderaeum* spp., *Leucochloridium* spp., *Metagonimus* spp., *Metorchis* spp., *Nanophyetus* spp., *Notocotylus* spp., *Opisthorchis* spp., *Omithobilharzia* spp., *Paragonimus* spp., *Paramphistomum* spp., *Plagiorchis* spp., *Posthodiplostomum* spp., *Prosthogonimus* spp.,

Schistosoma spp., Trichobilharzia spp., Troglotrema spp., Typhlocoelum spp.

Нематоды: из отряда Trichinellida, например: Capillaria spp., Eucoleus spp., Paracapillaria spp., Trichmella spp., Trichomosoides spp., Trichuris spp.

из отряда Тиленхиды, например: Micronema spp., Parastrongyloides spp., Strongyloides spp.

из отряда Rhabditina, например: Aelurostrongylus spp., Amidostomum spp., Ancylostoma spp., Angiostrongylus spp., Bronchonema spp., Bunostomum spp., Chabertia spp., Cooperiaspp., Cooperioides spp., Crenosomaspp., Cyathostomum spp., Cyclococercus spp., Cyclodontostomum spp., Cylicocyclus spp., Cylicostephanus spp., Cyliodropharynx spp., Cystocaulus spp., Dictyocaulus spp., Elaphostrongylus spp., Filaroides spp., Globocephalus spp., Graphidium spp., Gyaloccephalus spp., Haemonchus spp., Heligmosomoides spp., Hyostrongylus spp., Marshallagia spp., Metastrongylus spp., Muellerius spp., Necator spp., Nematodirus spp., Neostongylus spp., Nippostrongylus spp., Obeliscoides spp., Oesophagodontus spp., Oesophagostomum spp., Ollulanus spp.; Omithostrongylus spp., Oslems spp., Ostertagia spp., Paracooperia spp., Paracrenosoma spp., Parafilaroides spp., Parelaphostrongylus spp., Pneumocaulus spp., Pneumostongylus spp., Poteriosomum spp., Protostrongylus spp., Spicocaulus spp., Stephanums spp., Strongylus spp., Syngamus spp., Teladorsagia spp., Trichonema spp., Trichostrongylus spp., Triodontophorus spp., Troglstrongylus spp., Uncinaria spp.

из отряда Спируриды, например: Acanthocheilonema spp., Anisatds spp., Ascaridia spp.; Ascaris spp., Ascarops spp., Aspicularis spp., Baylisascaris spp., Bmgia spp., Cercopithifilaria spp., Crassicauda spp., Dipetalonema spp., Dirofilaria spp., Dracunculus spp.; Draschia spp., Enterobius spp., Filaria spp., Gnathostoma spp., Gongylonema spp., Habronema spp., Heterakis spp.; Litomosoides spp., Loa spp., Onchocerca spp., Oxiuris spp., Parabronema spp., Parafilaria spp., Parascaris spp., Passalurus spp., Physaloptera spp., Probstmayria spp., Pseudofilaria spp., Setaria spp., Skjrabmema spp., Spirocerca spp., Stephanofilaria spp., Strongyluris spp., Syphacia spp., Thelazia spp., Toxascaris spp., Тохочара spp., Wuchereria spp.

Скребни: из отряда Oligacanthorhynchida, например: Macracanthorhynchus spp., Prosthenorchis spp.; из отряда Moniliformida, например: Moniliformis spp. из отряда Polymorphida, например: Filicollis spp.; из отряда Echinorhynchida, например: Acanthocephalus spp., Echinorhynchus spp., Leptorhynchoides spp.

Пентастомы: из отряда Poroccephalida, например: Linguatulaspp.

Соединения согласно настоящему изобретению могут применяться в частности для лечения и предотвращения, т.е. профилактики, гельминтоза, в частности желудочно-кишечного и внекишечного гельминтоза, более конкретно желудочно-кишечных и внекишечных инфекций, вызванных нематодами.

Посредством применения соединений согласно настоящему изобретению для борьбы с животными паразитами, в частности гельминтами, предполагается уменьшить или предотвратить болезнь, случаи смерти и снижения производительности (в случае мяса, молока, шерсти, шкур, яиц, меда и тому подобного), так что становится возможным более экономичное и простое разведение животных и достижение лучшего благополучия животных.

Термин «борьба» или «контроль», как применяется в описании настоящего изобретения в отношении области защиты животных, означает, что соединения согласно настоящему изобретению эффективны для снижения частоты возникновения соответствующего паразита у животного, инфицированного такими паразитами, до безобидных уровней. Более конкретно, «борьба», как применяется в описании настоящего изобретения, означает, что соединения согласно настоящему изобретению эффективны для уничтожения соответствующего паразита, ингибирования его роста

или ингибирования его пролиферации.

В соответствии с другим объектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как описано выше, или их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, в частности их фармацевтически приемлемые соли, или их смеси, для применения для лечения или профилактики заболеваний, в частности 5 гельминтоза, в частности желудочно-кишечного и внекишечного гельминтоза, более конкретно желудочно-кишечных и внекишечных инфекций, вызванных нематодами.

Фармацевтическая активность соединений согласно настоящему изобретению может быть пояснена посредством их взаимодействия с ионным каналом Slo-1.

В соответствии с другим объектом, настоящее изобретение охватывает применение соединений общей формулы (I), как описано выше, или их стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей и, в частности их фармацевтически приемлемых солей, или их смесей, для лечения или профилактики заболеваний, в частности 10 гельминтоза, в частности желудочно-кишечного и внекишечного гельминтоза, более конкретно желудочно-кишечных и внекишечных инфекций, вызванных нематодами.

В соответствии с другим объектом, настоящее изобретение охватывает применение соединений общей формулы (I), как описано выше, или их стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей и, в частности их фармацевтически приемлемых солей, или их смесей, в способе лечения или профилактики заболеваний, в частности 15 гельминтоза, особенно желудочно-кишечного и внекишечного гельминтоза, более конкретно желудочно-кишечных и внекишечных инфекций, вызванных нематодами.

В соответствии с другим объектом, настоящее изобретение охватывает применение соединений общей формулы (I), как описано выше, или их стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей и, в частности их фармацевтически приемлемых солей, или их смесей, для получения фармацевтической композиции, предпочтительно 20 лекарственного средства, для профилактики или лечения заболеваний, в частности гельминтоза, особенно желудочно-кишечного и внекишечного гельминтоза, более конкретно желудочно-кишечных и внекишечных инфекций, вызванных нематодами.

В соответствии с другим объектом, настоящее изобретение охватывает способ лечения или профилактики заболеваний, в частности гельминтоза, в частности желудочно-кишечного и внекишечного гельминтоза, более конкретно желудочно-кишечных и в 30 не кишечных инфекций, вызванных нематодами, применяя эффективное количество соединения общей формулы (I), как описано выше, или его стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, в частности его фармацевтически приемлемых солей или их смесей.

В соответствии с другим объектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как описано выше, или их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, в частности их фармацевтически приемлемые соли, или их смеси, для применения в качестве антиэндопаразитарного средства.

В соответствии с другим объектом, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), как описано выше, или их стереоизомеры, таутомеры, N-оксиды, гидраты, сольваты и соли, в частности их фармацевтически приемлемые соли, или их смеси, для применения в качестве антигельминтного средства, в частности для 40 применения в качестве нематцидного средства, платигельминтоцидного средства, акантоцефалицидного средства или пентастомицидного средства

В соответствии с другим объектом, настоящее изобретение охватывает фармацевтические композиции, в частности ветеринарную композицию, содержащую соединение общей формулы (I), как описано выше, или его стереоизомер, таутомер, N-

оксид, гидроксид, сольват, соль, в частности фармацевтически приемлемую соль, или их смесь, и один или более эксципиентов, в частности один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов. Можно использовать обычные методики для приготовления таких фармацевтических композиций в соответствующих лекарственных формах.

5 В соответствии с другим объектом, настоящее изобретение охватывает способ получения фармацевтической композиции, в частности ветеринарной композиции, включающий стадию смешивания соединения общей формулы (I), как описано выше, или его стереоизомера, таутомера, N-оксида, гидроксида, сольвата, соли, в частности фармацевтически приемлемой соли, или их смеси, с одним или более эксципиентами, в
10 частности одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами.

В соответствии с другим объектом, настоящее изобретение охватывает способ лечения или профилактики заболеваний, в частности гельминтоза, в частности желудочно-кишечного и внекишечного гельминтоза, более конкретно желудочно-кишечных и
15 внекишечных инфекций, вызванных нематодами, с применением фармацевтической композиции, в частности ветеринарной композиции, содержащей эффективное количество соединения общей формулы (I), как описано выше, или его стереоизомеров, таутомеров, N-оксидов, гидратов, сольватов и солей, в частности их фармацевтически приемлемых солей, или их смесей.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям,
20 в частности ветеринарным композициям, которые содержат по меньшей мере одно соединение согласно изобретению, обычно вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами, и к их применению для вышеупомянутых целей.

Соединения согласно настоящему изобретению могут иметь системную и/или местную активность. С этой целью их можно вводить подходящим образом, например, через
25 пероральный, парентеральный, легочный, назальный, подъязычный, лингвальный, буккальный, ректальный, вагинальный, дермальный, трансдермальный, конъюнктивальный, ушной путь или в виде имплантата или стента. Такое введение может быть проведено профилактически, метафилактически или терапевтически.

Для этих путей введения можно вводить соединения согласно настоящему
30 изобретению в подходящих формах введения.

Для перорального введения можно получить соединения согласно настоящему изобретению в лекарственных формах, известных в данной области техники, которые доставляют соединения согласно настоящему изобретению быстро и/или
35 модифицированным образом, таких как, например, таблетки (таблетки без покрытия или покрытые оболочкой таблетки, например с энтеросолюбильными покрытиями или покрытиями с контролируемым высвобождением, которые растворяются с задержкой или нерастворимы), перорально-распадающиеся таблетки, пленки/пластины, пленки/лиофилизаты, капсулы (например, твердые или мягкие желатиновые капсулы), таблетки с сахарным покрытием, гранулы, пеллеты, жевательные резинки (например мягкие
40 жевательные резинки), порошки, эмульсии, суспензии, аэрозоли или растворы. Можно включать соединения согласно настоящему изобретению в кристаллической и/или аморфизированной и/или растворенной форме в указанные лекарственные формы.

Парентеральное введение может быть осуществлено с предотвращением стадии абсорбции (например, внутривенно, внутриартериально, внутрисердечно,
45 внутриспинально или эндолюмбально) или с включением абсорбции (например, внутримышечно, подкожно, внутрикожно, чрескожно или внутрибрюшинно). Формы введения, которые подходят для парентерального введения, включают, среди прочего, препараты для инъекций и инфузии в виде растворов, суспензий, эмульсий, лиофилизатов

или стерильных порошков.

Примерами, подходящими для других путей введения, являются фармацевтические формы для ингаляции (в том числе порошковые ингаляторы, небулайзеры), назальные капли, назальные растворы, назальные спреи; таблетки/пленки/пастилки/капсулы для лингвального, сублингвального или буккального введения; суппозитории; глазные капли, глазные мази, глазные ванны, линзы, ушные капли, ушные аэрозоли, ушные порошки, ушные протирки, ушные тампоны; вагинальные капсулы, водные суспензии (лосьоны, микстуры, требующие взбалтывания), липофильные суспензии, эмульсии, мази, кремы, трансдермальные терапевтические системы (такие как, например, пластыри), молоко, пасты, пены, точечно наносимые средства, пылевидные порошки, имплантаты или стенты.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть включены в указанные формы введения. Это может быть осуществлено известным образом путем смешивания с фармацевтически приемлемыми эксципиентами. Фармацевтически приемлемые эксципиенты включают, среди прочего,

- наполнители и носители (например, целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза (например, Avicel®), лактоза, маннит, крахмал, фосфат кальция (такой как, например, Di-Cafos®)),
- основания мази (например, вазелин, парафины, триглицериды, воски, шерстный воск, спирты шерстного воска, ланолин, гидрофильная мазь, полиэтиленгликоли),
- основания для суппозиторий (например, полиэтиленгликоль, кокосовое масло, твердый жир),
- растворители (например, вода, этанол, изопропанол, глицерин, пропиленгликоль, жирные масла триглицеридов средней длины цепи, жидкие полиэтиленгликоли, парафины),
- поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, диспергирующие средства или смачивающие средства (например, натрия додецилсульфат), лецитин, фосфолипиды, жирные спирты (такие как, например, Lanette®), сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты (такие как, например, Span®), полиоксиэтиленовые сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты (такие как, например, Tween®), полиоксиэтиленовые глицериды жирной кислоты (такие как, например, Cremophor®), полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирной кислоты, полиоксиэтиленовые сложные эфиры жирного спирта, глицериновые сложные эфиры жирной кислоты, полочсамеры (такие как, например, Pluronic®),
- буферы, кислоты и основания (например, фосфаты, карбонаты, лимонная кислота, уксусная кислота, соляная кислота, раствор гидроксида натрия, аммония карбонат, триметамол, триэтаноламин),
- изотонические средства (например, глюкоза, хлорид натрия),
- адсорбенты (например, высоко диспергированные диоксиды кремния),
- повышающие вязкость средства, гелеобразователи, загустители и/или связующие вещества (например, поливинилпирролидон, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза-натрий, крахмал, карбомеры, полиакриловые кислоты (такие как, например, Carbopol®); альгинаты, желатин),
- дезинтегрирующие средства (например, модифицированный крахмал,

карбоксиметилцеллюлоза-натрий, натрия крахмала гликолят (как например, Explotab[®]), поперечно-сшитый поливинилпирролидон, кроскармеллоза-натрий (как например, AcDiSol[®]),

5 • регуляторы скорости потока, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению и смазки, облегчающие выемке изделий из форм (например, стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, высоко диспергированные диоксиды кремния (как например, Aerosil[®]),

10 • покрывающие вещества (например, сахара, шеллак) и пленкообразователи для пленок или диффузионные мембраны, которые растворяются быстро или модифицированным образом (например поливинилпирролидоны (такие как, например,

15 Kollidon[®]), поливиниловый спирт, гидроксипропилметил целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза фталат, целлюлозы ацетат, целлюлозы ацетат фталат, полиакрилаты, полиметакрилаты, такие как, например, Eudragit[®])),

20 • материалы капсулы (например, желатин, гидроксипропилметилцеллюлоза),
• синтетические полимеры (например, полилактиды, полигликолиды, полиакрилаты, полиметакрилаты (такие как, например, Eudragit[®]), поливинилпирролидоны (такие как, например, Kollidon[®]), поливиниловые спирты, поливинилацетаты, полиэтиленоксиды, полиэтиленгликоли и их сополимеры и блок-сополимеры),

25 • пластификаторы (например полиэтиленгликоли, пропиленгликоль, глицерин, триацетин, триацетилцитрат, дибутилфталат),

• усилители проникновения,

30 • стабилизаторы (например, антиоксиданты, такие как, например, аскорбиновая кислота, аскорбилпальмитат, натрия аскорбат, бутилгидроксианизол, бутилгидрокситолуол, пропилгаллат),

• консерванты (например, парабены, сорбиновая кислота, тиомерзал, бензалкония хлорид, хлоргексидина ацетат, натрия бензоат),

• красители (например, неорганические пигменты, такие как, например, оксиды железа, диоксид титана),

• ароматизаторы, подсластители, ароматизаторы и/или средства против запаха.

35 Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит по меньшей мере одно соединение согласно настоящему изобретению, обычно вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами и их применению согласно настоящему изобретению.

40 В соответствии с другим объектом настоящее изобретение охватывает фармацевтические комбинации, в частности лекарственные средства, содержащие по меньшей мере одно соединение общей формулы (I) согласно настоящему изобретению и по меньшей мере один или более дополнительные активные ингредиенты, в частности для лечения и/или профилактики эндо- и/или эктопаразитарной инфекции.

45 Термин «эндопаразит» в настоящем изобретении используется, как известно специалистам в данной области, и относится в частности к гельминтам. Термин «эктопаразит» в настоящем изобретении используется, как известно специалистам в данной области, и относится в частности к членистоногим, в частности насекомым или акаридам.

В частности, настоящее изобретение охватывает фармацевтическую комбинацию, в

частности ветеринарную комбинацию, которая содержит:

один или более первых активных ингредиентов, в частности соединений общей формулы (I), как указано выше, и

один или более дополнительных активных ингредиентов, в частности один или более эндо- и/или эктопаразитицидов.

Термин «комбинация» в настоящем изобретении используется, как известно специалистам в данной области техники, причем указанная комбинация может быть фиксированной комбинацией, нефиксированной комбинацией или набором из частей.

«Фиксированная комбинация» в настоящем изобретении используется, как известно специалистам в данной области, и определяется как комбинация, в которой, например, первый активный ингредиент, такой как одно или более соединений общей формулы (I) согласно настоящему изобретению, и дополнительный активный ингредиент присутствуют вместе в одной единичной дозировке или в одной лекарственной форме. Одним из примеров «фиксированной комбинации» является фармацевтическая композиция, в которой первый активный ингредиент и дополнительный активный ингредиент присутствуют в смеси для одновременного введения, например, в составе. Другим примером «фиксированной комбинации» является фармацевтическая комбинация, в которой первый активный ингредиент и другой активный ингредиент присутствуют в одной единице без смешивания.

Нефиксированная комбинация или «набор из частей» в настоящем изобретении используется, как известно специалистам в данной области, и определяется как комбинация, в которой первый активный ингредиент и дополнительный активный ингредиент присутствуют в более чем одной единице. Одним из примеров нефиксированной комбинации или набора из частей является комбинация, в которой первый активный ингредиент и дополнительный активный ингредиент присутствуют раздельно. Компоненты нефиксированной комбинации или набора из частей можно вводить раздельно, последовательно, одновременно, в одно и то же время или в хронологическом порядке

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены в виде единственного фармацевтического агента или в сочетании с одним или более другими фармацевтически активными ингредиентами, где комбинация не вызывает неприемлемых побочных эффектов. Настоящее изобретение также охватывает такие фармацевтические комбинации. Например, соединения согласно настоящему изобретению могут быть объединены с известными эктопаразитицидами и/или эндопаразитицидами.

Другие или дополнительные активные ингредиенты, указанные в настоящей заявке под их "общим названием", известны и описаны, например, в справочнике пестицидов ("The Pesticide Manual" 16th Ed., British Crop Protection Council 2012) или могут быть обнаружены в интернете (например, <http://www.alanwood.net/pesticides>). Классификация основана на принципе системы IRAC, действующей на момент подачи заявки на заявки на патент.

Примерами эктопаразитицидов и/или эндопаразитицидов являются инсектициды, акарициды и нематоциды, и они включают, в частности:

(1) Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (AChE), например карбаматы, например, аланикарб, альдикарб, Бендиокарб, Бенфуракарб, Бутокарбоксим, Бутоксикарбоксим, Карбарил, Карбофуран, Карбосульфат, Этиофенкарб, Фенобукарб, Форметанат, Фуратиокарб, изопрокарб, Метиокарб, Метомил, Метолкарб, Оксамил, пиримикарб, пропоксур, тиодикарб, тиофанокс, триазамат, триметакарб, ХМС, и Ксилкарб; или фосфорорганические соединения, например, ацефат, азаметинос, азинфос-этил, азинфос-

метил, Кадузафос, хлорэтоксифос, хлорфенвинфос, хлормефос, хлорпирифос, хлорпирифос-метил, Кумафос, цианофос, деметон-в-метил, диазинон, дихлорвос/DDVP, дикротофос, диметоат, диметилвинфос, дисульфотон, EPN, Этион, Этопрофос, Фамфур, Фенамифос, Фенитроотион, Фентион, Фостиазат, гептенофос, Имициафос, изофенфос, 5
изопропил-О-(метоксиаминотио-фосфорил) салицилат, изоксатион, Малатион, Мекарбам, Метамидофос, Метидатион, Мевинфос, Монокротофосфос, Налед, Ометоат, Оксидеметон-метил, Паратион, Паратион-метил, Фентоат, Форат, Фосалон, Фосмет, Фосфамидон, Фоксим, пиримифос-метил, профенофос, пропетамфос, протиофос, пираклофос, пиридафентион, Хиналфос, Сульфотеп, Тебупиримфос, Темефос, Тербуфос, 10
тетрахлорвинфос, тиометон, триазофос, трихлорфон и Вамидотион.

(2) Антагонисты GABA-зависимого хлоридного канала, например циклодиеновые хлорорганические соединения, например, хлордан и Эндосульфан; или фенилпиразолы (фипролы), например, Этипрол и Фипронил.

(3) Модуляторы натриевого канала/Блокаторы потенциал-зависимого натриевого 15
канала, например пиретроиды, например, акринатрин, аллетрин, d-цис-транс Аллетрин, d-транс-аллетрин, Бифентрин, Биоаллетрин, Биоаллетрина S-циклопентенил-изомер, Биоресметрин, циклопротрин, цифлутрин, бета-цифлутрин, цигалотрин, лямбда-цигалотрин, гамма-цигалотрин, циперметрин, альфа-циперметр ин, бета-циперметрин, тета-циперметрин, зета-циперметрин, цифенотрин [(1R)-транс-изомеры], дельтаметрин, 20
Эмпентрин [(EZ)-(1R) изомеры), Эсфенвалерат, Этофенпрокс, Фенпропатрин, Фенвалерат, Флуцитринат, Флуметрин, тау-Флувалинат, галфенпрокс, Имипротрин, Кадетрин, Перметрин, Фенотрин [(1R)-транс-изомер), Праллетрин, пиретрин (пиретрум), Ресметрин, Силафлуофен, Тефлутрин, тетраметрин, тетраметрин [(1R) изомеры)], Тралометрин, и Трансфлутрин; или ДЦТ; или метоксихлор.

(4) Агонисты никотинового ацетилхолинового рецептора (nAChR), например, 25
неоникотиноиды, например, ацетамиприд, Клотианидин, динотефуран, Имидаклоприд, Нитенпирам, тиаклоприд, и Тиаметоксам; или Никотин; или Сульфоксахлор или флупирадифулон.

(5) Аллостерические модуляторы никотинового ацетилхолинового рецептора (nAChR), 30
такие как например спиносины, например, Спинеторам и Спиносад.

(6) Аллостерические модуляторы глутамат-зависимого хлоридного канала (GluCl), например авермектины/милбемидины, например, абамектин, Эмамектина бензоат, Лепимектин и Милбемектин.

(7) Миметики ювенильного гормона, например, аналоги ювенильного гормона, 35
например, гидропрен, Кинопрен и Метопрен; или Феноксикарб; или Пирипроксифен.

(9) Модуляторы органа слуха у насекомых, например, пиметрозин; или Флоникамид.

(10) Ингибиторы роста клещей, например, Клофентезин, гекситиазокс, и Дифловидазин; или Этоксазол.

(12) ингибиторы митохондриального АТФ-синтеза, такие как АТФ-десинтеграторы, 40
такие как, например; диафентиурон или оловоорганические митициды, например, азоциклотин, цигексатин, и Фенбутатина оксид; или Пропаргит; или тетрадифон.

(13) Средства, разобщающие окислительное фосфорилирование посредством разрушения протонового градиента, например, хлорфенапир, DNOC и Сульфлурамид.

(14) Блокаторы никотинергического ацетилхолинового рецептора, такие как, 45
например, Бенсультап, Картапа гидрохлорид, тиоциклам и Тиоссультап-натрий.

(15) Ингибиторы биосинтеза хитина, типа 0, например Бистрифлулон, Хлофлазулон, дифлубензулон, Флуциклоксурон, Флуфеноксурон, гексафлумурон, Луфенулон, Новалурон, Новифлумурон, Тефлубензулон и Трифлумурон.

(16) Ингибиторы биосинтеза хитина, типа 1, например Бупрофезин.

(17) Ингибиторы линьки (в частности для Двукрылых, т.е. мух), такие как, например, цирوماзин.

(18) Агонисты рецептора экдизона, например Хромафенозид, галофенозид, метоксифенозид и Тебуфенозид.

(19) Октопаминергические агонисты, такие как, например, амитраз.

(20) Ингибиторы транспорта электронов митохондриального комплекса III, например Гидраметилнон; или Ацехиноцил; или Флуакрипирим.

(21) Ингибиторы транспорта электронов митохондриального комплекса I, например, из группы МЕТ1 акарицидов, например, Феназахин, Фенпироксимат, пиримидифен, пиридабен, Тебуфенпирад и Толфенпирад; или Ротенон (Деррис).

(22) Блокаторы потенциалзависимого натриевого канала, например, Индоксакарб; или Метафлумизон.

(23) Ингибиторы ацетил-КоА-карбоксилазы, например, производные тетроновой и тетраминовой кислоты, например, Спиродиклофен, Спиромезифен и Спиротетрамат.

(25) Ингибиторы транспорта электронов митохондриального комплекса II, например, бета-кетонитрилная производная, например, циенопирафен и Цифлуметофен, и Карбоксанилид, как например, Пифлубумид.

(28) Модуляторы рианодинового рецептора, такие как, например, диамиды, например, хлорантранилипрол, циантранилипол и флубендиамид,

Другие активные ингредиенты с неизвестным или недоказанным механизмом действия, такие как, например, афидопиропен, афоксоланер, азадирахтин, бенклотиаз, бензоксимат, бифеназат, бромфланилид, бромпропилат, хинометионат, криолит, цикланилипрол, циклоксаприд, цигалодиамид, диклоромезотиаз, дикофол, дифловидазин, флометоквин, флузаиндолизин, флуенсульфон, флуфенерим, флуфеноксистробин, флуфипрол, флугексафон, флуопирам, флураланер, флуксаметамид, фуфенозид, гуадипир, гептафлутрин, имидаклотиз, ипродион, лотиланер, меперфлутрин, паичонгдинг, пифлубумид, пиридалил, пирифлуквиназон, пириминостробин, сароланер, тетраметилфлутрин, тетранилипрол, тетрачлорантранилипрол, тиоксазафен, трифлумезопирим и иодметан; кроме того, препараты на основе *Bacillus firmus* (I-1582, BioNeem, Votivo), а также следующие активные соединения: 1-{2-фтор-4-метил-5-[(2,2,2-трифторэтил)сульфинил]фенил}-3-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-5-амин (известный из WO 2006/043635) (CAS 885026-50-6), {1'-[(2E)-3-(4-хлорфенил)проп-2-ен-1-ил]-5-фторспиро[индол-3,4'-пиперидин]-1(2H)-ил}(2 хлорпиридин-4-ил)метанон (известный из WO 2003/106457) (CAS 637360-23-7), 2-хлор-N-[2-{1-[(2E)-3-(4-хлорфенил)проп-2-ен-1-ил]пиперидин-4-ил}-4-(трифторметил)фенил]изоникотинамид (известный из WO 2006/003494) (CAS 872999-66-1), 3-(4-хлор-2,6-диметилфенил)-4-гидрокси-8-метокси-1,8-диазаспиро[4.5]дец-3-ен-2-он (известный из WO 2010052161) (CAS 1225292-17-0), 3-(4-хлор-2,6-диметилфенил)-8-метокси-2-оксо-1,8-диазаспиро[4.5]дец-3-ен-4-ил-этилкарбонат (известный из EP 2647626) (CAS-1440516-42-6), 4-(бут-2-ин-1-илокси)-6-(3,5-диметилпиперидин-1-ил)-5-фторпиримидин (известный из WO 2004/099160) (CAS 792914-58-0), PF1364 (известный из JP 2010/018586) (CAS-Reg.No. 1204776-60-2), N-[(2E)-1-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]пиридин-2(1H)-илиден]-2,2,2-трифторацетамид (известный из WO 2012/029672) (CAS 1363400-41-2), (3E)-3-[1-[(6-хлор-3-пиридил)метил]-2-пиридилиден]-1,1,1-трифторпропан-2-он (известный из WO 2013/144213) (CAS 1461743-15-6), N-[3-(бензилкарбамоил)-4-хлорфенил]-1-метил-3-(пентафторэтил)-4-(трифторметил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (известный из WO 2010/051926) (CAS 1226889-14-0), 5-бром-4-хлор-N-[4-хлор-2-метил-6-(метилкарбамоил)фенил]-2-(3-хлор-2-пиридил)пиразол-3-

карбоксамид (известный из CN 103232431) (CAS 1449220-44-3), 4-[5-(3,5-дихлорфенил)-4,5-дигидро-5-(трифторметил)-3-изоксазол-2-метил-N-(цис-1-оксидо-3-тиетанил)бензамид, 4-[5-(3,5-дихлорфенил)-4,5-дигидро-5-(трифторметил)-3-изоксазол-2-метил-N-(транс-1-оксидо-3-тиетанил)бензамид и 4-[(5S)-5-(3,5-дихлорфенил)-4,5-дигидро-5-(трифторметил)-3-изоксазол-2-метил-N-(цис-1-оксидо-3-тиетанил)бензамид (известный из WO 2013/050317 A1) (CAS 1332628-83-7), N-[3-хлор-1-(3-пиридинил)-1H-пиразол-4-ил]-N-этил-3-[(3,3,3-трифторпропил)сульфинил]пропанамид, (+)-N-[3-хлор-1-(3-пиридинил)-1H-пиразол-4-ил]-N-этил-3-[(3,3,3-трифторпропил)сульфинил]пропанамид и (-)-N-[3-хлор-1-(3-пиридинил)-1H-пиразол-4-ил]-N-этил-3-[(3,3,3-трифторпропил)сульфинил]пропанамид (известный из WO 2013/162715 A2, WO 2013/162716 A2, US 2014/0213448 A1) (CAS 1477923-37-7), 5-[[2(E)-3-хлор-2-пропен-1-ил]амино]-1-[2,6-дихлор-4-(трифторметил)фенил]-4-[(трифторметил)сульфинил]-1H-пиразол-3-карбонитрил (известный из CN 101337937 A) (CAS 1105672-77-2), 3-бром-N-[4-хлор-2-метил-6-[(метиламино)тиохометил]фенил]-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1H-пиразол-5-карбоксамид, (Liudaibenjiaxuanan, известный из CN 103109816 A) (CAS 1232543-85-9); N-[4-хлор-2-[(1,1-диметилэтил)амино]карбонил]-6-метилфенил]-1-(3-хлор-2-пиридинил)-3-(фторметокси)-1H-пиразол-5-карбоксамид (известный из WO 2012/034403 A1) (CAS 1268277-22-0), N-[2-(5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-хлор-6-метилфенил]-3-бром-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (известный из WO 2011/085575 A1) (CAS 1233882-22-8), 4-[3-[2,6-дихлор-4-[(3,3-дихлор-2-пропен-1-ил)окси]феноксипропокси]-2-метокси-6-(трифторметил)пиримидин (известный из CN 101337940 A) (CAS 1108184-52-6); (2E)- и 2(Z)-2-[2-(4-цианофенил)-1-[3-(трифторметил)фенил]этилиден]-N-[4-(дифторметокси)фенил]гидразинкарбоксамид (известный из CN 101715774 A) (CAS 1232543-85-9); циклопропанкарбоновая кислота-3-(2,2-дихлорэтил)-2,2-диметил-4-(1H-бензимидазол-2-ил)фениловый сложный эфир (известный из CN 103524422 A) (CAS 1542271-46-4); (4a8)-7-хлор-2,5-дигидро-2-[[метоксикарбонил][4-(трифторметил)тио]фенил]амино]карбонил]индено[1,2-е][1,3,4]оксадиазин-4a(3H)-карбоновая кислота метиловый сложный эфир (известный из CN 102391261 A) (CAS 1370358-69-2); 6-дезоксид-3-О-этил-2,4-ди-О-метил-1-[N-[4-[1-[4-(1,1,2,2,2-пентафторэтокси)фенил]-1H-1,2,4-триазол-3-ил]фенил]карбамат]-α-L-маннопираноза (известный из US 2014/0275503 A1) (CAS 1181213-14-8); 8-(2-циклопропилметокси-4-трифторметилфеноксид)-3-(6-трифторметилпиридазин-3-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан (CAS 1253850-56-4), (8-anti)-8-(2-циклопропилметокси-4-трифторметилфеноксид)-3-(6-трифторметилпиридазин-3-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан (CAS 933798-27-7), (8-syn)-8-(2-циклопропилметокси-4-трифторметилфеноксид)-3-(6-трифторметилпиридазин-3-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан (известный из WO 2007040280 A1, WO 2007040282 A1) (CAS 934001-66-8) и N-[3-хлор-1-(3-пиридинил)-1H-пиразол-4-ил]-N-этил-3-[(3,3,3-трифторпропил)тио]-пропанамид (известный из WO 2015/058021 A1, WO 2015/058028 A1) (CAS 1477919-27-9) и N-[3-хлор-1-(3-пиридинил)-1H-пиразол-4-ил]-N-этил-3-[(3,3,3-трифторпропил)тио]-пропанамид (известный из WO 2015/058021 A1, WO 2015/058028 A1) (CAS 1477919-27-9) и N-[3-хлор-1-(3-пиридинил)-1H-пиразол-4-ил]-N-этил-3-[(3,3,3-трифторпропил)тио]-пропанамид (известный из WO 2015/058021 A1, WO 2015/058028 A1) (CAS 1477919-27-9) и N-[4-(аминотиоксометил)-2-метил-6-[(метиламино)карбонил]фенил]-3-бром-1-(3-хлор-2-пиридинил)-1H-пиразол-5-карбоксамид (известный из CN 103265527 A) (CAS 1452877-50-7), 5-(1,3-диоксан-2-ил)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метокси]-пиримидин (известный из WO 2013/115391 A1) (CAS 1449021-97-9), 3-(4-хлор-2,6-диметилфенил)-4-гидрокси-8-метокси-1-метил-1,8-дiazаспиро[4.5]дец-3-ен-2-он (известный из WO 2010/066780 A1, WO 2011/151146 A1) (CAS 1229023-34-0), 3-(4-хлор-2,6-диметилфенил)-8-метокси-1-

метил-1,8-дiazаспиро[4.5](decane-2,4-дион (известный из WO 2014/187846 A1) (CAS 1638765-58-8), 3-(4-хлор-2,6-диметилфенил)-8-метокси-1-метил-2-оксо-1,8-diazаспиро [4.5]дец-3-ен-4-ил-карбоновой кислоты сложный этиловый эфир (известный из WO 2010/066780 A1, WO 2011151146 A1) (CAS 1229023-00-0), N-[1-[(6-хлор-3-пиридинил)метил]-2(1H)-пиридинилиден]-2,2,2-трифтор-ацетамид (известный из DE 3639877 A1, WO 2012029672 A1) (CAS 1363400-41-2), [N(E)]-N-[1-[(6-хлор-3-пиридинил)метил]-2(1H)-пиридинилиден]-2,2,2-трифтор-ацетамид, (известный из WO 2016005276 A1) (CAS 1689566-03-7), [N(Z)]-N-[1-[(6-хлор-3-пиридинил)метил]-2(1H)-пиридинилиден]-2,2,2-трифтор-ацетамид, (CAS 1702305-40-5), 3-эндо-3-[2-пропокси-4-(трифторметил)фенокси]-9-[[5-(трифторметил)-2-пиридинил]окси]-9-азабицикло[3.3.1]нонан (известный из WO 2011/105506 A1, WO 2016/133011 A1) (CAS 1332838-17-1).

Активные ингредиенты с неизвестными или неспецифическими механизмами действия, например, фентрифанил, феноксакрим, циклопрен, хлорбензилат, хлордимеформ, флубензимин, дицикланил, амидофлумет, хинометионат, триаратен, клотиазобен, тетразул, олеат калия, керосин, метоксадиазон, госсиплур, флутензин, бромпропилат, криолит;

Активные ингредиенты из других классов, например, бутакарб, диметилан, клоэтокарб, фосфокарб, пиримифос(-этил), Паратион(-этил), метакрифос, Изопропил-о-салицилат, трихлорфон, сулпрофос, пропафос, себуфос, пиридатион, Протоат, дихлофентион, деметон-8-метилсульфон, изазофос, цианофенфос, диалифос, карбофенотион, аутатиофос, аромфенвинфос(-метил), азинфос(-этил), хлорпирифос(-этил), фосметилан, иодфенфос, диоксабензофос, формотион, фонофос, флупиразофос, фенсульфотион, этримфос;

Хлорорганические соединения, например, камфехлор, линдан, гептахлор; или Фенилпиразолы, например, ацетопрол, пирафлупрол, пирипрол, ванилипрол, сизапролил; или изоксазолин, например, сароланер, афоксоланер, лотиланер, флураланер;

Пиретроиды, например, (цис-, транс-)метофлутрин, профлутрин, флуфенпрокс, флуброцитринат, флубфенпрокс, фенфлутрин, протрифенбут, пирезметрин, RU15525, тераллетрин, цис-ресметрин, гептафлутрин, биоэтанометрин, биоперметрин, фенпиритрин, цис-ципер метр ин, цис-перметрин, клоцитрин, цигалотрин (лямбда), хловапортрин, или галогенированные углеводородные соединения (НСН);

неоникотиноиды, например, нитиазин; дихлормезотиаз, трифлумезопирим; макроциклические лактоны, например, немадектин, ивермектин, латидектин, моксидектин, селамектин, эприномектин, дорамектин, эмамектинбензоат; милбемициноксим;

Трифен, Эпофенонан, диофенолан;

Биологические вещества, гормоны, феромоны, например, природные продукты, например, турингиенсин, кодлемон или ним-компоненты Codlemon или Neem;

динитрофенолы, например, динокап, динобутон, бинапакрил;

бензоилмочевины, например, флуазурон, пенфлурон,

Амидиновые производные, например, Хлормебуформ, симиазол, демидитраз;

Акарициды для защиты пчел от клещей Варроа, например, органические кислоты, например, муравьиная кислота, щавелевая кислота.

Неограничивающие примеры инсектицидов и акарицидов, представляющих особый интерес для использования для здоровья животных, представляют собой и включают в частности [т.е. Mehlhorn et al Encyclopaedic Reference of Parasitology 4th edition (ISBN 978-3-662-43978-4)]:

Эффекторы на управляемые лигандами хлоридные каналы членистоногих: хлордан, гептахлор, эндокулфан. Диэльдрин, бромциклен, токсафен, линдан, фипронил, пирипрол, сисапролил, афоксоланер, флураланер, сароланер, лотиланер, флюксаметамида,
 бромфланилид, авермектин, дорамектин, эприномектин, ивермектин, милбемицин,
 5 моксидектин, селамектин;

Модуляторы октопаминовых рецепторов членистоногих: амитраз, BTS27271, цимиазол, демидитраз;

Эффекторы натриевых каналов членистоногих, зависящих от напряжения: DDT, метоксихлор, метафлумизон, индоксакарб, цинерин I, цинерин II, джасмолин I,
 10 джасмолин II, пиретрин I, пиретрин II, аллетрин, альфациперметрин, биоаллетрин, бетацисфлутрин, цифлутрин, цигалотрин, циперметрин, дельтаметрин, этофенпрокс, фенвалерат, флуцитринат, флуметрин, гальфенпрокс, перметрин, фенотрин, ресметрин, тау-флувалинат, тетраметрин;

Эффекторы никотиновых холинергических синапсов членистоногих (ацетилхолиновая
 15 эстераза, ацетилхолиновые рецепторы): бромприпилат, бендиокарб, карбарил, метомил, промазил, пропоксур, азаметифос, хлорфенвинфос, хлорпирифос, кумафос, цитиоат, диазинон, диклорвос, дикротофос, диметоат, этнон, фамфур, фенитротрион, фентион, гептенофос, малатион, налед, фосмет, фоксим, фталлофос, пропетамфос, темефос, тетрахлорвинфос, трихлорфон, имидаклоприд, нитенпирам, динотефуран, спиносид,
 20 спинеторам;

Эффекторы процессов развития членистоногих: циромазин, дицикланил, дифлубензурон, флюазурон, люфенурон, трифлюмурон, феноксикарб, гидропрен, метопрен, пирипроксифен, феноксикарб, гидропрен, S-метопрен, пирипроксифен.

Примерные активные ингредиенты из группы эндопаразитицидов в качестве
 25 дополнительного или другого активного ингредиента согласно настоящему изобретению включают, без ограничения, антигельминтно активные соединения и антипротозойно активные соединения.

Антигельминтные агенты включают, например, следующие активные вещества против нематод, трематод и/или цестод:

30 из класса макроциклических лактонов, например: эприномектин, абамектин, немадектин, моксидектин, дорамектин, селамектин, лепимектин, латидектин, милбемицин, эмаектин, милбемицин;

из класса бензимидазолов и пробензимидазолов, например: оксбендазол, мебендазол, триклабендазол, тиофанат, парбендазол, оксбендазол, нетобимин, фенбендазол,
 35 фебантел, тиабендазол, циклобендазол, камбендазол, альбендазолсульфоксид, альбендазол, флубендазол;

из класса депсипетидов, предпочтительно циклических депсипетидов, особенно 24-членных циклических депсипетидов, например: эмодепсид, PF1022A;

из класса тетрагидропиримидинов, например: морантел, пирантел, оксантел;

40 из класса имидазотиазолов, например: бутамизол, левамизол, тетрализол;

из класса аминофениламидинов, например: амидантел, диацилированный амидантел (dAMD), трибендимидин;

из класса аминоацетонитрилов, например: монепантел;

из класса парагерквиамидов, например: парагерквиамид, дерквиантел;

45 из класса салициланилидов, например: трибромсалан, бромксанид, бротианид, клиоксанид, клосантел, никлосамид, оксиклозанид, рафоксанид;

из класса замещенных фенолов, например: нитроксинил, битионол, дикофенол, гексахлорфен, никлофофан, мениклофофан;

из класса органофосфатов, например: трихлорфон, нафталофос, дихлорвос/DDVP, круфомат, коумафос, галоксон;

из класса пиперазинов/хинолинов, например: празиквантел, эспипрантел; из класса пиперазинов, например: пиперазин, гидроксизин;

5 из класса тетрациклинов, например: тетрациклин, хлортетрациклин, доксициклин, окситетрациклин, ролитетрациклин;

из различных других классов, например: бунамидин, ниридазол, резорантел, омфалотин, олтипраз, нитросканат, нитроксинил, оксамниквин, миразан, Мирацил, лукантон, гикантон, гетолин, эметин, диэтилкарбамазин, дихлорфен, диамфенетид, клоназепам, бефениум, амосканат, клорсулон;

Активными ингредиентами против простейших согласно настоящему изобретению являются, без ограничения к этому, следующие активные ингредиенты:

из класса триазинов, например: диклазурил, поназурил, летразурил, толтразурил;

из класса полиэфирных ионофоров, например: монензин, салиномицин, мадурамицин, наразин;

из класса макроциклических лактонов, например: милбемицин, эритромицин;

из класса хинолонов, например: энрофлоксацин, прадофлоксацина;

из класса хинолонов, например: энрофлоксацин, прадофлоксацина;

из класса хининов, например: хлороквин;

20 из класса пиримидинов, например: пириметамин;

из класса сульфонамидов, например: сульфахиноксалин, триметоприм, сульфаклозин;

из класса тиаминов, например: ампролиум;

из класса линкозамидов, например: клиндамицин;

из класса карбанилидов, например: имидакарб;

25 из класса нитрофуранов, например: нифуртимокс;

из класса алкалоиды хиназолинона, например: галофугинон;

из других классов, например: оксамниквин, паромомицин,

из класса вакцины или антигены микроорганизмов, например: *Babesia canis rossi*,

Eimeria tenella, *Eimeria praecox*, *Eimeria necatrix*, *Eimeria mitis*, *Eimeria maxima*, *Eimeria*

30 *brunetti*, *Eimeria acervulina*, *Babesia canis vogeli*, *Leishmania infantum*, *Babesia canis*,

Dictyocaulus viviparus.

Все вышеупомянутые смесительные партнеры могут, если они способны на основании их функциональных групп, необязательно образовывать соли с подходящими основаниями или кислотами.

35 Основываясь на стандартных лабораторных методах, известных для оценки соединений, полезных для лечения гельминтоза, стандартными испытаниями токсичности и стандартными фармакологическими анализами для определения лечения состояний, указанных выше у животных, и путем сопоставления этих результатов с результатами для известных активных ингредиентов или медикаментов, которые

40 используются для лечения этих состояний, эффективная доза соединений согласно настоящему описанию может быть легко определена для лечения каждого желаемого показания. Количество активного ингредиента, которое должно вводиться при лечении одного из этих состояний, может широко варьироваться в соответствии с такими условиями, как конкретное соединение и применяемая дозированная единица, способ

45 введения, период лечения, возраст и пол подлежащего лечению субъекта, и характер и степень подлежащего лечению состояния.

Общее количество вводимого активного ингредиента обычно будет составлять от около 0,001 мг/кг до около 200 мг/кг массы тела в день и предпочтительно от около

0,01 мг/кг до около 20 мг/кг массы тела в день. Клинически полезные режимы дозирования будут варьироваться от одного до трех раз в день до дозирования один раз в четыре недели. Кроме того, возможен «отдых от лекарственного средства», при котором субъект не получает дозу лекарственного средства в течение определенного периода времени, который является полезным для общего баланса между фармакологическим эффектом и переносимостью. Кроме того, можно проводить лечение длительного действия, когда субъект получает лечение один раз в течение более четырех недель. Единица дозирования может содержать от около 0,5 мг до около 1500 мг активного ингредиента и может вводиться один или более раз в день или менее одного раза в день. Средняя суточная доза для введения путем инъекции, включая внутривенные, внутримышечные, подкожные и парентеральные инъекции, и использования инфузионных методов будет предпочтительно составлять от 0,01 до 200 мг/кг общей массы тела. Средний дневной режим ректального введения дозы будет предпочтительно составлять от 0,01 до 200 мг/кг общей массы тела. Средний дневной режим вагинального введения дозы предпочтительно будет составлять от 0,01 до 200 мг/кг общей массы тела. Средний ежедневный режим местного дозирования предпочтительно будет составлять от 0,1 до 200 мг, вводимых от 1 до 4 раза в день. Трансдермальная концентрация будет предпочтительно такой, которая необходима для поддержания суточной дозы от 0,01 до 200 мг/кг. Средний ежедневной режим дозирования ингаляцией будет предпочтительно составлять от 0,01 до 100 мг/кг общей массы тела.

Конечно, конкретный начальный и продолжающийся режим дозирования для каждого субъекта будет варьироваться в зависимости от характера и тяжести состояния, определяемого лечащим диагностом, активности конкретного используемого соединения, возраста и общего состояния субъекта, времени введения, пути введения, скорости экскреции лекарственного средства, комбинации лекарственных средств и тому подобного. Желаемый способ лечения и количество доз соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира или композиции может быть установлен специалистами в данной области с использованием обычных тестов на лечение.

Экспериментальная часть

Аббревиатуры и сокращения

вод. - водный

атм - стандартная атмосфера

35 DAD - диодно-матричный детектор

DMF - диметилформамид

DMSO - диметилсульфоксид

ELSD - испарительный детектор светорассеяния

ESI - электрораспылительная ионизация

40 ч - час (часы)

LC-MS - Жидкостная хроматография с масс-спектрометрией

мин - минута (минуты)

MTBE - метил-трет-бутиловый простой эфир

ЯМР - спектрометрия ядерного магнитного резонанса

45 р. - страница (страницы)

R_t - время удерживания

THF - тетрагидрофуран

TLC - тонкослойная хроматография

Различные аспекты изобретения, описанные в настоящей заявке, проиллюстрированы следующими примерами, которые не предназначены для ограничения настоящего изобретения каким-либо образом.

5 Эксперименты по тестированию примеров, описанные в настоящей заявке, служат для иллюстрации настоящего изобретения, и настоящее изобретение не ограничивается приведенными примерами.

Экспериментальная часть - общая часть

10 Все реагенты, для которых синтез не описан в экспериментальной части, являются либо коммерчески доступными, либо известными соединениями, либо могут быть получены из известных соединений известными способами специалистом в данной области.

Соединения и промежуточные соединения, полученные согласно способам согласно настоящему изобретению, могут потребовать очистки. Очистка органических соединений хорошо известна специалисту в данной области, и может быть несколько способов
15 очистки одного и того же соединения. В некоторых случаях очистка не требуется. В некоторых случаях соединения могут быть очищены путем кристаллизации. В некоторых случаях примеси могут быть исключены с использованием подходящего растворителя. В некоторых случаях соединения могут быть очищены с помощью хроматографии, в частности колоночной флэш-хроматографии, с использованием, например,
20 предварительно заполненных силикагелем картриджей, например, Biotage SNAP картриджи KP-Sil[®] или KP-NH[®], в комбинации со системой Biotage autopurifier (SP4[®] или Isolera Four[®]) и элюентами, такими как градиенты гексан/этилацетат или дихлорметан/метанол. В некоторых случаях соединения могут быть очищены
25 препаративной ВЭЖХ с использованием, например, автоочистителя Waters, оснащенного детектором на диодной матрице и/или масс-спектрометром с ионизацией распылением в реальном времени, в сочетании с подходящей предварительно набитой обращеннофазовой колонкой и элюентами, такими как градиент воды и ацетонитрила, который может содержать добавки, такие как трифторуксусная кислота, муравьиная
30 кислота или водный аммиак.

В некоторых случаях способы очистки, как описано выше, могут обеспечить те соединения согласно настоящему изобретению, которые обладают достаточно щелочной или кислотной функциональностью в форме соли, как например, в случае соединения
35 согласно настоящему изобретению, которое является достаточно основным, трифторацетат или формиатную соль, например, или, в случае соединения согласно настоящему изобретению, которое является достаточно кислотным, например, аммониевая соль. Соль этого типа может быть либо превращена в ее свободное основание, либо в свободную кислотную форму, соответственно, различными способами, известными специалисту в данной области, или ее можно использовать в качестве солей
40 в последующих биологических анализах. Следует понимать, что конкретная форма (например, соль, свободное основание и т.д.) соединения согласно настоящему изобретению, как выделено и как описано в настоящей заявке, не обязательно находятся в единственной форме, в которой указанное соединение может быть применено в биологическом анализе для количественной оценки конкретной
45 биологической активности.

Аналитические и хроматографические способы

Аналитическая и препаративная жидкостная хроматография

Аналитическую (UP) LC-MS проводили с помощью различного оборудования, как описано ниже. Массы (m/z) приводятся на основе ионизации электрораспылением из

ионизации с электрораспылением положительно заряженных ионов, если не указан отрицательный режим (ESI-).

LC-MS способ 0:

Измерение значений logP проводилось согласно директиве ЕЕС 79/831 Приложение V.A8 посредством ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) на колонках с обращенной фазой следующими способами:

Устройство (устройства): Agilent 1100 LC system, Agilent MSD system, HTS PAL; Waters IClass Acquity UPLC, SQD2 (MS), PDA (UV).

[a] logP значение определяют посредством измерения LC-UV, в кислотном диапазоне, с 0.1% муравьиной кислотой в воде и ацетонитриле в качестве элюента (линейный градиент от 10% ацетонитрила до 95% ацетонитрила).

[b] logP значение определяют посредством измерения LC-UV, в нейтральном диапазоне, с 0.001 молярным раствором аммония ацетата в воде и ацетонитриле в качестве элюента (линейный градиент от 10% ацетонитрила до 95% ацетонитрила).

Калибровка проводилась с использованием алкан-2-онов с прямой цепью (от 3 до 16 атомов углерода) с известными значениями logP (измерение значений logP с использованием времен удерживания с линейной интерполяцией между последовательными алканонами). Максимальные значения лямбда определялись с использованием УФ-спектров от 200 нм до 400 нм и пиковых значений хроматографических сигналов.

M+1 (или M+H) означает пик молекулярного иона плюс или минус 1 а.е.м. (атомная единица массы), соответственно, как наблюдали в масс-спектрокопии с ионизацией электрораспылением (ESI+ или -).

LC-MS способ 1:

MS тип устройства: Agilent Technologies 6130 Quadrupole LC-MS; HPLC тип устройства: Agilent Technologies 1260 Infinity; колонка: Waters XSelect (C18, 30x2.1 мм, 3.5μm); поток: 1 мл/мин; температура колонки: 35°C; элюент А: 0.1% муравьиная кислота в ацетонитриле; элюент В: 0.1% муравьиная кислота в воде; линейный градиент: t=0 мин 5% А, t=1.6 мин 98% А, t=3 мин 98% А; обнаружение: DAD (220-320 нм); обнаружение: MSD (ESI pos/neg) массовый диапазон: 100-800; обнаружение: ELSD (PL-ELS 2100); газовый поток 1.2 мл/мин, температура газа: 70°C, зонд: 50°C.

LC-MS способ 2:

Тип устройства: Waters ACQUITY SQD UPLC system; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μm 50 × 1 мм; элюент А: 1 л воды + 0.25 мл муравьиной кислоты, элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл муравьиной кислоты; градиент: 0.0 мин 90% А 1.2 мин 5% А 2.0 мин 5% А печь: 50°C; поток: 0.40 мл/мин; УФ-обнаружение: 210 нм.

LC-MS способ 3:

MS тип устройства: Agilent Technologies LC/MSD SL; HPLC тип устройства: Agilent Technologies 1100 Series; колонка: Waters XSelect (C18, 30x2.1 мм, 3.5 μm); поток: 1 мл/мин; температура колонки: 25°C, элюент А: 95% ацетонитрила + 5% 10 мМ бикарбоната аммония в воде, элюент В: 10 мМ бикарбоната аммония в воде pH=9.0; линейный градиент: t=0 мин 5% А, t=1.6 мин 98% А, t=3 мин 98% А; обнаружение: DAD (220-320 нм); обнаружение: MSD (ESI pos/neg) массовый диапазон: 100-800.

LC-MS способ 4:

Тип устройства: Waters ACQUITY SQD UPLC System; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μm 50 × 1 мм; элюент А: 1 л воды + 0.25 мл 99%0ая муравьиная кислота, Элюент В: 1 л ацетонитрила + 0.25 мл 99%-ая муравьиная кислота; градиент: 0.0 мин 95% А→6.0 мин 5% А→7.5 мин 5% А печь: 50°C; поток: 0.35 мл/мин; УФ-обнаружение:

210 нм.

LC-MS способ 5:

Тип устройства: UPLC с SQD2 и Sample Manager от Waters, колонка: Zorbax Eclipse Plus C18, 50 мм × 2,1 мм, 1,8 мкм, элюент А: 1 л ацетонитрила + 1 мл муравьиной кислоты, элюент В: 1 л воды + 0.9 мл муравьиной кислоты; градиент 0.0 мин 90% В → 1.7 мин 5% В → 2.4 мин 5% В

DAD А: 210±4 нм, контроль 360±50 нм, DAD В: 270±2 нм, контроль 550±50 нм (только кетоны), MSD, 100-1000 Аmu, ES-ионизация, положительная или отрицательная.

¹Н-ЯМР данные

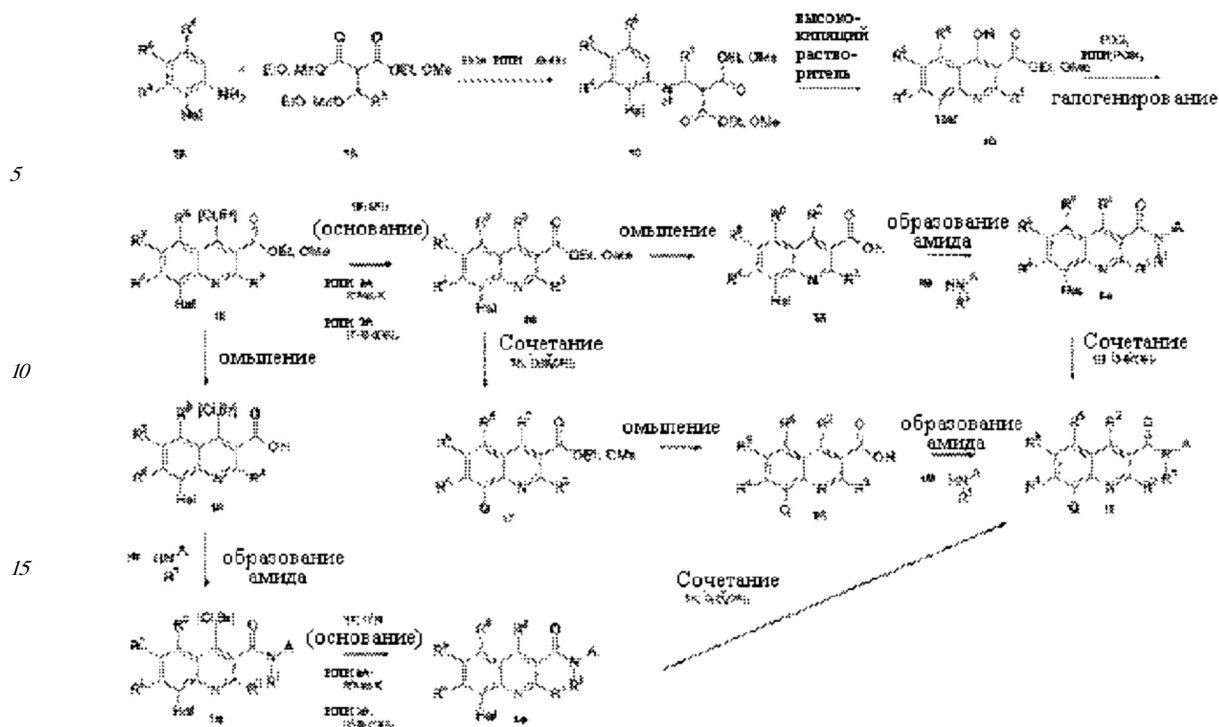
¹Н-ЯМР данные определили с помощью Bruker Avance 400 (оборудованного проточной ячейкой (объем 60 мкл), или с помощью Bruker AVIII 400, оборудованного 1.7 мм cryo CPYCS зондом, или с помощью Bruker AVIII 400 (400.13 МГц), оборудованного 5 мм зондом, или с помощью Bruker AVII 600 (600.13 МГц), оборудованного 5 мм cryo TCI зондом, или с помощью Bruker AVIII 600 (601.6 МГц), оборудованного 5 мм cryo CPYMN зондом, или с помощью Bruker AVIII 500 (500.13 МГц), оборудованного 5 мм широкополосным зондом или 5 мм Prodigy™ зондом, или Bruker Avance NEO 600 МГц (5 мм TCI криозонд), с тетраметилсилианом в качестве контроля (0.0) и растворителями CD₃CN, CDCl₃ или D₆-DMSO. Альтернативные ¹Н- и ¹³С-ЯМР типы устройств: Bruker DMX300 ¹Н-ЯМР: 300 МГц; ¹³С ЯМР: 75 МГц), Bruker Avance III 400 (¹Н-ЯМР: 400 МГц; ¹³С ЯМР: 100 МГц) или Bruker 400 Ultrashield ¹Н-ЯМР: 400 МГц; ¹³С ЯМР: 100 МГц).

Химические сдвиги (δ) показаны в частях на миллион [ppm]; используются следующие аббревиатуры: s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квартет, m = мультиплет, br. = расширенный; константы связывания приводятся в Герцах [Гц].

Экспериментальная часть - общие методики

Синтез соединений формулы (I) может быть осуществлен аналогично следующим схемам (схема 1, схема 2, схема 3, схема 4 и схема 5).

Схема 1:



2-Галогензамещенные анилины 1А (Hal=йод, бром, хлор) являются коммерчески доступными и могут быть легко превращены с (алкоксиметил)малонатами 1В, растворенными в соответствующем спиртовом растворителе, предпочтительно в условиях кипения, в (анилинометил)малонаты 1С, как описано в Monatshefte fuer Chemie, 2015, 146 (2), 291-302, или без какого-либо растворителя, как описано в WO 2002004444. Замыкание кольца выполняют в высоко кипящих растворителях, предпочтительно в дифениловом простом эфире или ксилоле, для получения гидроксихинолинов 1D, как описано в WO 2013118071. Гидроксихинолины 1D могут быть легко превращены в соответствующие соединения хлора 1Е с реагентом хлорирования, предпочтительно дефлегмируя POCl_3 , как описано в WO 2013118071.

В зависимости от природы нуклеофила R^2N 1F, хлорхинолины 1Е реагируют с 1F в присутствии основания, например, этилата натрия, метилата натрия, трет-бутилата калия, триэтиламин N,N-диизопропилэтиламина, диазабициклоундекана, гидроксида натрия, гидроксида лития, гидроксида калия, карбоната калия, карбоната цезия или тому подобного, с получением сложноэфирных промежуточных соединений 1G.

В зависимости от металлоорганического реагента 2А и галогена галогенхинолины 1Е реагируют с цинковыми реагентами, если необходимо, в присутствии катализатора, например солей кобальта, как описано в Tetrahedron Letters 39 (1998), p.6163-6166, или реагентами Гриньяра, или бороновыми кислотами, или их сложными эфирами 2Р ($\text{R}=\text{H}$; $\text{R}=\text{Me}$ или $\text{R}, \text{R}=\text{пинаколат}$) в присутствии палладиевых катализаторов, как описано в Angew. Chem., 2014, vol. 126, p. 12975-12978 или European Journal of Medicinal Chemistry; vol. 147; (2018); p. 238-252, с получением промежуточных продуктов 1G.

Сложноэфирные промежуточные соединения 1G могут быть легко гидролизованы до соответствующих кислот 1S с применением, например, водного гидроксида натрия или гидроксида лития, в подходящих растворителях, таких как спирты или циклические простые эфиры. Кислоты 1S могут реагировать с коммерчески доступными аминами 1М через образование амида и дегидратирующими реагентами, например, N-(3-

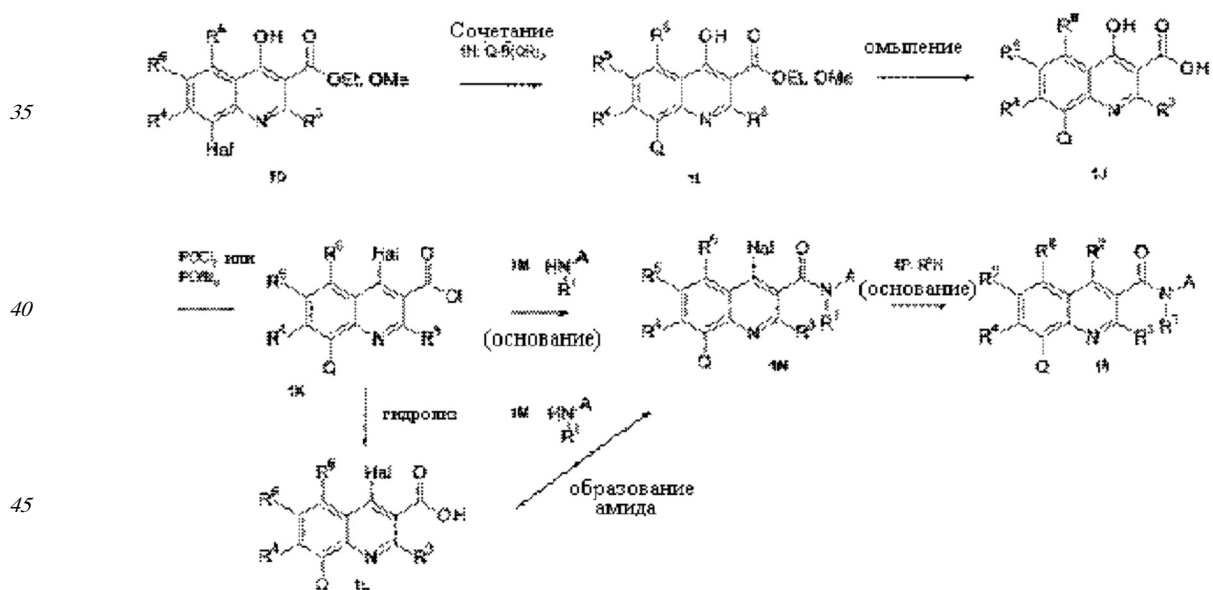
диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид-гидрохлорид (EDC) или 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид, с получением амидов I-a. Подобные синтезы описаны в Journal of Medicinal Chemistry 2012, 55, p. 3563-3567 или Chem. Commun. 1999, p. 1847 1848, например.

5 Реакция сочетания Сузуки промежуточных карбоксамидов I-a с бороновыми кислотами или сложными эфирами бороновых кислот $1H-Q-B(OR)_2$ ($R=H$; $R=Me$ или $R,R=пинаколат$), как описано в Chem. Soc. Rev. 2014, 43, p. 412-443 или в Tetrahedron 2002, 58 (48), p. 9633-9695, приводит к конечным продуктам формулы (I).

10 Кислоты 1R могут реагировать с коммерчески доступными аминами 1M через образование амида и дегидратирующими реагентами, например, N(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид-гидрохлорид (EDC) или 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид, с получением амидов 1N. Подобные синтезы описаны в Journal of Medicinal Chemistry 2012, 55, p.3 563-3567 или Chem. Commun. 1999, p.1847 1848, например. Галогенопромежуточные соединения 1N могут
15 подвергаться реакции сочетания с олефиновыми бороновыми сложными эфирами 2P ($R=Me$ или $R,R=пинаколат$) в присутствии палладиевых катализаторов, как например раскрыто в WO 200537826. Олефиновые остатки могут быть гидратированы в стандартных условиях, например, водородом над палладием на активированном угле, с получением (I). Если дальнейшее восстановление происходит в хинолиновом ядре,
20 такие продукты восстановления, например, дигидрохинолиновые промежуточные соединения могут быть повторно окислены до хинолина с помощью, например, солей церия (IV) в подходящих растворителях, например, смеси DMSO и воды или ацетонитрила и воды с получением (I).

25 Реакция сочетания Сузуки сложноэфирных промежуточных соединений 1G с бороновыми кислотами или сложными эфирами бороновых кислот $1H-Q-B(OR)_2$ ($R=H$; $R=Me$ или $R,R=пинаколат$), как описано в Chem. Soc. Rev. 2014, 43, p. 412-443, или в Tetrahedron 2002, 58 (48), p. 9633-9695, приводит к сложноэфирным промежуточным соединениям 1T, которые затем могут быть гидролизованы до соответствующих кислот
30 1R с применением, например, водного гидроксида натрия или гидроксида лития, в подходящих растворителях, таких как спирты или циклические простые эфиры.

Схема 2:



Альтернативно, реакция сочетания Сузуки промежуточных соединений II с бороновыми кислотами или сложными эфирами бороновых кислот $1H-Q-B(OR)_2$ ($R=H$; $R=Me$ или $R,R=$ пинаколат), как описано в Chem. So c. Rev. 2014, 43, p. 412443 или в Tetrahedron 2002, 58 (48), p. 9633-9695, до сложноэфирных промежуточных соединений II. Затем, с ложно эфирные промежуточные соединения II могут быть мягко омылены, например, с применением гидр оксида натрия или гидр оксида лития, с получением соответствующих карбоновых кислот 1J, которые могут быть легко превращены в соответствующие хлориды хлоркарбоновых кислот 1K с применением галогенирующего реагента, например, $POCl_3$ или $POBr_3$, предпочтительно $POCl_3$, как описано в WO 2013096151. Промежуточные соединения 1K реагируют в гидролитических условиях с получением хинолинкарбоновых кислот 1L, которые подвергают реакции с коммерчески доступными аминами 1M через образование амида и дегидратирующими реагентами, например, N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид-гидрохлорид (EDC) или 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триокса трифосфинана 2,4,6-триоксид с получением амидов 1N. Подобные синтезы описаны в Journal of Medicinal Chemistry 2012, 55, p. 3563-3567 или Chem. Commun. 1999, p. 1847-1848, например. Промежуточные соединения 1K могут непосредственно образовывать амиды 1N когда хлориды карбоновых кислот 1K подвергают реакции с аминами 1M в основных условиях, например, пиридин, триэтиламин или N,N-диизопропилэтиламин, как описано в Chemical Biology & Drug Design 2015, 85(5), p. 549-564.

В зависимости от природы нуклеофила R^2N 1F, хлорхинолины 1N реагируют с 1F в присутствии основания, например, этилата натрия, метилата натрия, трет-бутилата калия, триэтиламина, N,N-диизопропилэтиламина, диазабициклоундекана, гидрида натрия, гидроксида лития, гидроксида натрия, гидроксида калия, карбоната калия, карбоната цезия, или тому подобного, с получением целевых соединений формулы (I).

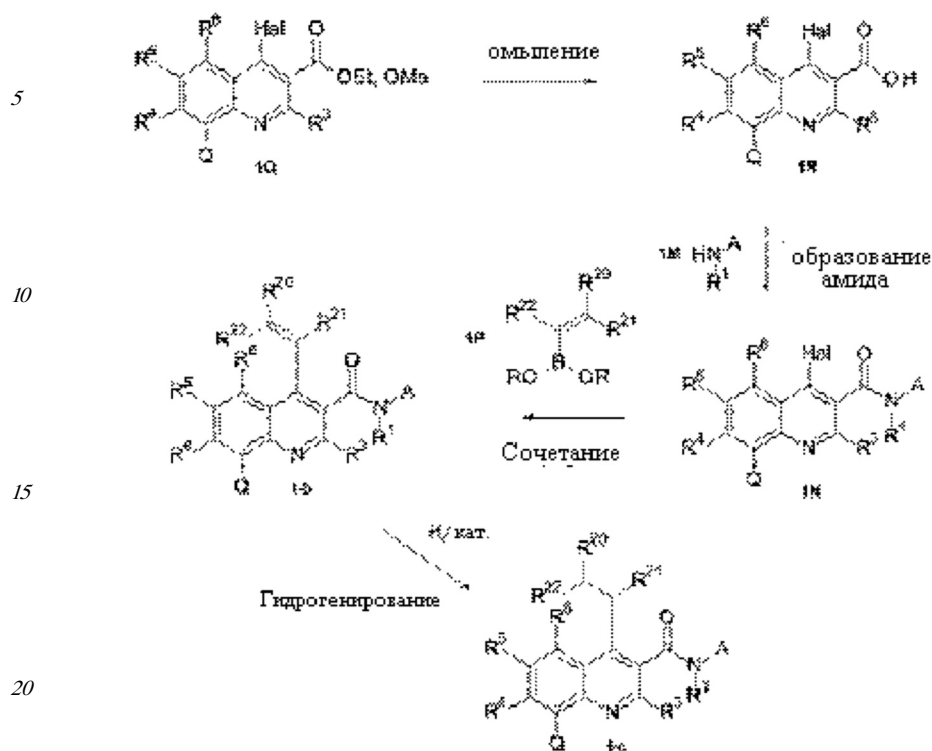
Схема 3:

30

35

40

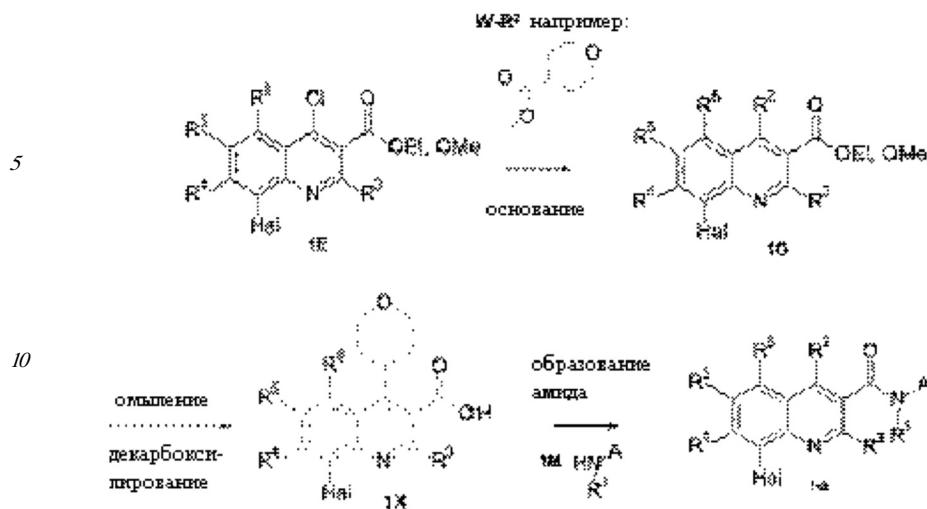
45



Сложноэфирные промежуточные соединения 1Q могут быть легко гидролизованы до соответствующих кислот 1R с применением, например, водного гидроксида натрия или гидроксида лития, в подходящих растворителях, таких как спирты или циклические простые эфиры. Кислоты 1R могут реагировать с коммерчески доступными аминами 1M через образование амида и дегидратирующими реагентами, например, N-(3-диметиламинопропил)-N-этилкарбодиимид-гидрохлорид (EDC) или 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид, с получением амидов 1N. Подобные синтезы описаны в Journal of Medicinal Chemistry 2012, 55, p. 3563-3567 или Chem. Commun. 1999, p. 1847-1848, например. Галогенопромежуточные соединения 1N могут подвергаться реакции сочетания с олефиновыми бороновыми сложными эфирами 1P (R=Me или R,R=пинаколат; R²¹, R²², R²³ представляют собой C₁-C₃алкил или образуют дигидропиранильное кольцо) в присутствии палладиевого катализатора, как например раскрыто в WO 200537826. Олефиновые остатки могут быть гидратированы в стандартных условиях, например, водородом над палладием на активированном угле, до (I). Если дальнейшее восстановление происходит в хинолиновом ядре, такие продукты восстановления, например, дигидрохинолиновые промежуточные соединения могут быть повторно окислены до хинолина, например, с помощью солей церия (IV), в подходящих растворителях, например, смеси DMSO и воды или ацетонитрила и воды с получением (I).

Схема 4:

45



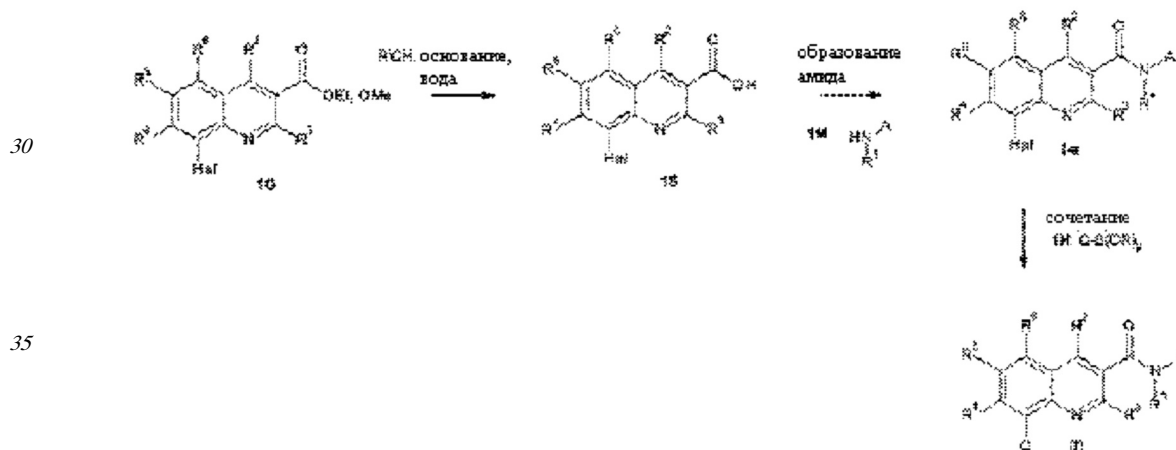
15

20

Альтернативно, хлорхинолины 1E могут быть замещены в присутствии основания, например, гексаметилсилазана лития, гидрида натрия или трет-бутила та калия, группами W-R², если R² несет по меньшей мере один атом водорода, и W представляет собой СН-активирующую группу, например, с ложно эфирную или цианогруппу, приводящую к 1G. аналогичные реакции описаны, например, в Org. Proc. Res. and Dev. 2001, 5, p. 28-36 или в WO 2013174780. В ходе омыления сложных эфиров 1G группа W может быть отщеплена посредством омыления и декарбоксидирования, что приводит к кислотам IX. Из кислот IX амидные промежуточные соединения I-a могут быть легко получены посредством реакций образования амида, как описано выше.

25

Схема 5:



40

Альтернативно, 7-фторхинолины 1G (R⁴=F) могут быть превращены в 7-алкоксихинолинкарбоновые кислоты 1S (R⁴=C₁-C₄-алкокси) посредством обработки спиртом, основанием и некоторым количеством воды при повышенных температурах.

45

Конечные продукты (I) могут быть синтезированы теми же реакциями, которые описаны выше.

На описанных выше схемах 1-5 Q, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ имеют значения, как определено выше, если специально не указано иное.

Перечень ЯМР пиков

Данные ¹H-ЯМР выбранных примеров записаны в виде списков сигналов ¹H-ЯМР. Для каждого сигнала, перечислены δ -значение в ppm и интенсивность сигнала в круглых скобках. Между парами δ -значений и значений интенсивности стоят точка с запятой в качестве разделителей.

5 Пример списка сигналов имеет поэтому вид:

δ_1 (интенсивность i_1), δ_2 (интенсивность i_2), ..., δ_i (интенсивность i_i), ..., δ_n
(интенсивность i_n)

10 Интенсивность узких сигналов коррелирует с высотой сигналов в печатном примере ЯМР-спектра в см и показывает реальные отношения интенсивностей сигналов. Из широких сигналов несколько пиков или середина сигнала и их относительная интенсивность в сравнении с наиболее интенсивным сигналом могут быть показаны.

15 Для калибровки химического сдвига для спектров ¹H, мы использовали тетраметилсилан и/или химический сдвиг растворителя, используемого, в частности, в случае спектров, измеренных в ДМСО. Поэтому в списки сигналов ЯМР может входить пик тетраметилсилана, но не обязательно.

Списки сигналов ¹H-ЯМР аналогичны классическим ¹H-ЯМР и содержат поэтому, как правило, все пики, которые перечислены в классической ЯМР-интерпретации.

20 Кроме того, они могут показать аналогичные классическим ¹H-ЯМР сигналам растворителей, стереоизомеров целевых соединений, которые также являются объектом настоящего изобретения, и/или пики примесей.

25 Для того, чтобы показать сигналы в дельта-диапазоне растворителей и/или воды, обычные пики растворителей, например, пики ДМСО в ДМСО- D_6 и пик воды показаны в наших списках сигналов ¹H-ЯМР и имеют, как правило, в среднем высокую интенсивность.

Пики стерео изомеров целевых соединений и/или пики примесей обычно имеют в среднем более низкую интенсивность, чем пики целевых соединений (например, с чистотой >90%).

30 Такие стереоизомеры и/или примеси могут быть типичными для конкретного процесса получения. Поэтому их пики могут помочь идентифицировать воспроизводимость нашего процесса получения с помощью "отпечатков пальцев побочных продуктов".

35 Эксперт, который рассчитывает пики целевых соединений с помощью известных способов (MestreC, ACD-моделирования, но также и с эмпирически оцененных средних значений) может выделить пики целевых соединений при необходимости, используя дополнительные фильтры интенсивности. Такое выделение будет аналогично соответствующему пику классической интерпретации ¹H-ЯМР.

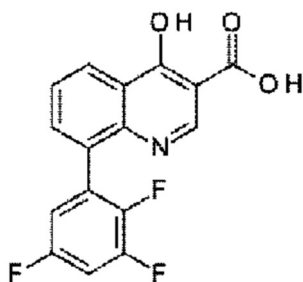
Дальнейшие подробности описания ЯМР-данных со списками пиков можно найти в публикации "Citation of ЯМР Peaklist Data within Patent Applications" в Research Disclosure Database Number 564025.

40 Промежуточные соединения

Промежуточное соединение 1А

4-Гидрокси-8-(2,3,5-трифторфенил)хинолин-3-карбоновая кислота

45



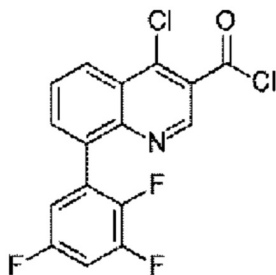
Смесь этил 8-бром-4-гидроксихинолин-3-карбоксилат (5.00 г, 16.89 ммоль) (Zask, al. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2003, 1487-1490; Gharat, al. WO/2013/118071), (2,3,5-трифторфенил)бороновой кислоты (3.56 г, 20.26 ммоль) и фторида калия (2.94 г, 50.70 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) и воде (5 мл) продували азотом в течение 10 мин. После добавления трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (0.77 г, 0.84 ммоль) и три-трет-бутилфосфин тетрафторбората (0.49 г, 1.69 ммоль), реакционную смесь продували азотом в течение 10 мин и перемешивали при 75°C в течение 18 ч. Затем воду (25 мл) и моногидрат гидроксида лития (3.54 г, 84 ммоль) добавляли, и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч. После добавления воды (35 мл) и моногидрата гидроксида лития (3.54 г, 84 ммоль), перемешивание при 90°C продолжали в течение 18 ч. Реакционную смесь оставляли для охлаждения до комнатной температуры. Активированный уголь (2 г) добавляли, и смесь перемешивали в течение 1 ч. Твердые вещества фильтровали через подушку кизельгура. Осадок на фильтре промывали водным гидроксидом натрия (1 М; 3×30 мл) и тетрагидрофураном (3×30 мл). Фильтрат медленно добавляли в соляную кислоту (1 М; 300 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 30 мин. Осадок отфильтровывали, промывали водой и диэтиловым простым эфиром и сушили на воздухе. Получали 5.33 г (99% от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (способ 1): $R_t=1.92$ мин; $m/z=320$ (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 15.11 (s, 1H), 12.35 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.46 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.86-7.77 (m, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H).

Промежуточное соединение 2А

4-Хлор-8-(2,3,5-трифторфенил)хинолин-3-карбонил хлорид



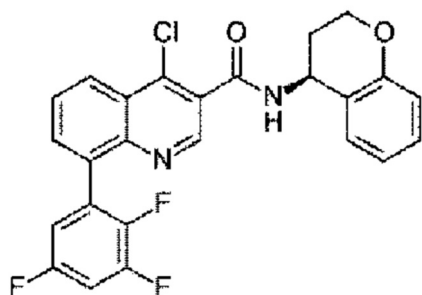
В атмосфере азота 4-гидрокси-8-(2,3,5-трифторфенил)хинолин-3-карбоновую кислоту (5.33 г, 17 ммоль) добавляли к оксихлориду фосфора (8.0 мл, 86 ммоль) при комнатной температуре. Суспензию перемешивали при 110°C в течение 2.5 ч. Реакционную смесь оставляли для охлаждения до комнатной температуры. Летучие соединения удаляли в вакууме при 40°C. Оставшееся масло черного цвета хранили в атмосфере аргона и применяли в таком виде.

LC-MS (способ 1): $R_t=2.24$ мин; $m/z=352$ (M+H)⁺ [для соответствующего метилового

сложного эфира]

Промежуточное соединение 3А

4-Хлор-N-[(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил]-8-(2,3,5-трифторфенил)хинолин-3-карбоксамид



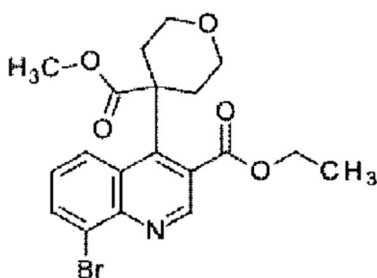
В атмосфере аргона при 0°C, к раствору неочищенного 4-хлор-8-(2,3,5-трифторфенил)хинолин-3-карбонилхлорида (17 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (30 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (15 мл, 84 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин и (S)-хроман-4-амин гидрохлорид (3.13 г, 17 ммоль) добавляли по частям. Реакционную смесь оставляли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 74 ч. Активированный уголь (2 г) добавляли, и смесь перемешивали в течение 30 мин. Твердые вещества отфильтровывали через подушку кизельгура. Осадок на фильтре промывали тетрагидрофураном (3×30 мл). При 0°C, фильтрат медленно добавляли в соляную кислоту (1 М; 150 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 30 мин. Твердые вещества отфильтровывали, промывали водой, диизопропиловым простым эфиром и метил-трет-бутиловым простым эфиром и сушили на воздухе. Получали 5.41 г (69% от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (способ 3): $R_t=2.21$ мин; $m/z=469/471$ (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.29 (d, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.45 (dd, 1H), 8.02-7.91 (m, 2H), 7.74-7.56 (m, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.34-7.26 (m, 1H), 7.18 (td, 1H), 6.93 (td, 1H), 6.80 (dd, 1H), 5.28 (dt, 1H), 4.33-4.20 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H).

Промежуточное соединение 4А

Этил 8-бром-4-[4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил]хинолин-3-карбоксилат



В атмосфере аргона раствор метил тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксилата (3.2 мл, 24 ммоль) в THF (32 мл) обрабатывали при -5°C с бис-(триметилсилил)-лития амидом (29 мл, 1.0 М раствор в THF, 29 ммоль) и перемешивали при от -5 до 0°C в течение 10 мин. Затем твердый этил 8-бром-4-хлорхинолин-3-карбоксилат (5.0 г, 15.9 ммоль) (Zask, al. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2003, 1487-1490; Gharat, al. WO/2013/118071) добавляли по частям при этой температуре и перемешивание продолжали при -5°C в течение 30 мин. Реакционную смесь оставляли нагреться до комнатной температуры.

Через 45 мин смесь добавляли по частям к перемешанной смеси воды (250 мл) и уксусной кислоты (3.3 мл, 58 ммоль). THF удаляли посредством выпаривания при пониженном давлении, и водную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили и выпаривали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния (100 г) с циклогексаном/этилацетатом (12-17%).

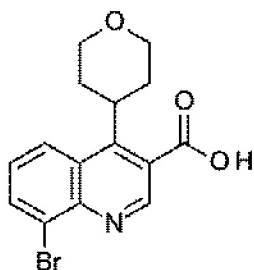
Выход: 5.44 г (98% чистота, 79% от теоретического выхода)

LC-MS (способ 2): $R_t=1.07$ мин; MS (ESIpos): $m/z=422$ [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.357 (6.88), 1.375 (14.95), 1.393 (7.58), 1.397 (4.39), 2.179 (0.88), 2.200 (1.86), 2.213 (1.51), 2.220 (1.36), 2.233 (2.39), 2.254 (1.26), 2.414 (3.29), 2.447 (2.46), 3.310 (16.00), 3.820 (6.73), 3.838 (6.62), 3.966 (0.97), 4.110 (1.06), 4.431 (2.21), 4.449 (6.96), 4.467 (6.93), 4.485 (2.15), 5.755 (2.36), 7.591 (2.17), 7.610 (2.77), 7.613 (2.73), 7.632 (2.40), 8.184 (3.11), 8.205 (2.76), 8.206 (2.77), 8.224 (3.20), 8.242 (3.07), 8.911 (7.68).

Промежуточное соединение 5A

8-Бром-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)хинолин-3-карбоновая кислота



Этил 8-бром-4-[4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]хинолин-3-карбоксилат (845 мг, 2.0 ммоль) подвергали возврату флегмы 2 дня в изопропанол (8 мл), содержащем водный гидроксид натрия (2.4 мл, 5 М, 12 ммоль). Воду (15 мл) добавляли, и соляную кислоту (3 мл, 5 М, 15 ммоль) добавляли по каплям при 50°C. Образованную суспензию перемешивали 3 часа при температуре окружающей среды, осадок отфильтровывали, промывали водой/изопропанолом (2:1) и сушили в вакууме.

Выход: 691 мг (>100% от теоретического выхода, неочищенное вещество)

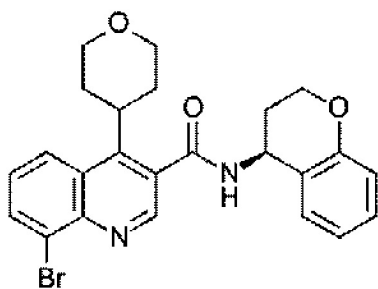
LC-MS (способ 4): $R_t = 1.88$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 336$ [M+H]⁺

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.007 (1.50), 0.006 (1.00), 1.034 (1.53), 1.046 (1.51), 1.678 (4.44), 1.699 (4.80), 2.348 (1.15), 2.357 (1.43), 2.373 (3.28), 2.381 (3.40), 2.398 (3.41), 2.406 (3.20), 2.423 (1.35), 2.431 (1.19), 3.526 (3.52), 3.547 (6.66), 3.570 (3.67), 3.906 (0.86), 3.913 (1.53), 3.920 (1.03), 3.931 (1.74), 3.938 (2.90), 3.945 (1.68), 3.955 (1.01), 3.962 (1.46), 3.970 (0.81), 3.998 (4.92), 4.006 (5.13), 4.021 (4.63), 4.029 (4.38), 7.606 (4.83), 7.621 (6.26), 7.623 (5.84), 7.638 (5.05), 8.223 (7.00), 8.225 (6.80), 8.238 (7.01), 8.525 (5.52), 8.542 (5.36), 8.685 (0.47), 8.987 (16.00), 13.845 (0.91).

Промежуточное соединение 6A

8-Бром-N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил]-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)хинолин-3-карбоксамид

45



10 Раствор 8-бром-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)хинолин-3-карбоновой кислоты (690 мг, 2.05 ммоль) в DMF / THF (1:3 смесь, 14 мл) помещали на масляную баню при 55°C и обрабатывали (4S)-хроман-4-амин гидрохлоридом (457 мг, 2.46 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1.4 мл, 8.2 ммоль). Нагревание прекращали, и раствор 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксида в этилацетате (1.9 мл, 50%
15 содержание, 3.3 ммоль) добавляли по каплям, и смесь перемешивали всю ночь при температуре окружающей среды. Реакционную смесь снова нагревали до 55°C, (4S)-хроман-4-амин гидрохлорид (152 мг, 0.82 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0.5 мл, 2.87 ммоль) добавляли и после прекращения нагревания добавляли раствор 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксида в этилацетате (0.6 мл, 50%
20 содержание, 1.03 ммоль) и перемешивание продолжали при температуре окружающей среды в течение 3.5 ч. Затем воду (80 мл) добавляли и смесь перемешивали при 60° в течение 20 мин. THF удаляли при пониженном давлении, и смесь охлаждали до комнатной температуры. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме.

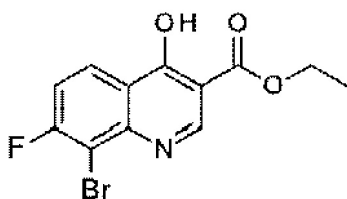
25 Выход: 748 мг (78% от теоретического выхода)

LC-MS (способ 2): $R_t = 0.97$ мин; MS (ESI^{neg}): $m/z = 465$ [M]⁻

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.351 (0.58), 1.644(3.27), 1.670(3.71), 1.686 (3.38), 1.713 (3.35), 1.755 (1.16), 1.988 (0.44), 2.060 (2.11), 2.070 (2.36), 2.084 (2.76), 2.229 (2.51),
30 2.240 (2.55), 2.246 (2.47), 2.257 (1.85), 2.377 (4.33), 2.401 (4.40), 2.632 (0.47), 3.296 (0.44), 3.393 (1.42), 3.440 (1.96), 3.461 (3.53), 3.495 (2.87), 3.519 (4.15), 3.541 (2.36), 3.598 (1.27), 3.697 (2.22), 3.988 (5.45), 4.000 (6.33), 4.011 (5.09), 4.212 (1.89), 4.229 (4.40), 4.247 (3.20), 4.290 (3.49), 4.297 (3.31), 4.303 (3.60), 5.299 (1.82), 5.310 (4.00), 5.325 (3.85), 5.336 (1.78), 6.793 (7.02), 6.810 (7.60), 6.933 (3.49), 6.948 (7.16), 6.963 (4.07), 7.168 (3.75), 7.184 (6.29),
35 7.199 (3.09), 7.414 (6.47), 7.429 (6.04), 7.577 (4.11), 7.593 (7.05), 7.609 (4.36), 8.185 (7.96), 8.200 (7.64), 8.465 (6.55), 8.482 (6.18), 8.856 (16.00), 9.192 (5.85), 9.208 (5.71).

Промежуточное соединение 7A

Этил 8-бром-7-фтор-4-гидроксихинолин-3-карбоксилат



45 Смесь 2-бром-3-фторанилина (24.89 г, 131 ммоль) и диэтилэтоксиметиленмалоната (28.33 г, 131 ммоль, 26 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Перемешивание продолжали при 250°C в вакууме (60 мбар) в течение 6 ч. Реакционную смесь оставляли для охлаждения до комнатной температуры. Твердый остаток перемешивали при рефлюксе этилацетата (400 мл). Осадок отфильтровывали и

промывали этилацетатом. Твердое вещество перемешивали в рефлюксирующей смеси этанола (400 мл) и метанола (40 мл). Горячую суспензию фильтровали. Твердое вещество промывали этанолом и сушили на воздухе.

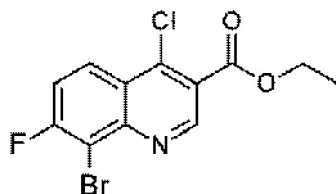
Выход: 28.60 г (83 ммоль, 63% от теоретического выхода)

5 LC-MS (способ 1): $R_t = 1.73$ мин, $m/z = 314/316$ (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.78 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.50-7.39 (m, 1H), 4.23 (d, J=7.1 Гц, 2H), 1.28 (t, J=7.1 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 8А

10 Этил 8-бром-4-хлор-7-фторхинолин-3-карбоксилат



К перемешиваемому оксихлориду фосфора (38.4 г, 250 ммоль, 23 мл) добавляли этил 8-бром-7-фтор-4-гидроксихинолин-3-карбоксилат (стадия 1) (23.6 г, 75 ммоль).

20 Полученную суспензию перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Смесь оставляли для охлаждения до комнатной температуры и переливали в интенсивно перемешиваемую ледяную воду (100 мл). Полученную смесь оставляли отстаиваться два дня при комнатной температуре. Осадок собирали посредством фильтрации и промывали водой до нейтрализации фильтрата. Твердые вещества растирали со смесью диэтилового простого эфира и диизопропилового простого эфира (1:1; 1 L). Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме при 25°C. После совместного выпаривания остатка с толуолом получали 21.3 г (64 ммоль, 85% от теоретического

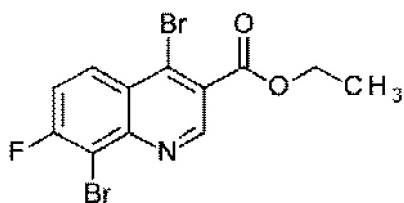
25 выхода) указанного в названии соединения.

Выход: 21.3 г (64 ммоль, 85% от теоретического выхода)

30 LC-MS (способ 1): $R_t = 2.18$ мин, $m/z = 332/334$ (M+H)⁺

Промежуточное соединение 9А

Этил 4,8-дибром-7-фторхинолин-3-карбоксилат



40 К перемешиваемому раствору этил 8-бром-7-фтор-4-гидроксихинолин-3-карбоксилата (Пример 3, стадия 2) (60.0 г, 181.2 ммоль) в сухом дихлорметане (1500 мл) добавляли при 0°C DMF (6.0 мл, каталитическое количество), а затем фосфорилбромид (77.9 г, 271.8 ммоль) по частям и перемешивание продолжали при от 0°C до температуры окружающей среды в течение 5 ч. Реакционную массу переливали в ледяную воду и

45 нейтрализовали твердым бикарбонатом натрия до pH 7. Смесь перемешивали в течение 30 мин и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали с DCM. Объединенную органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный простой эфир / этилацетат, 10:1) с получением 53.32 г (77% от

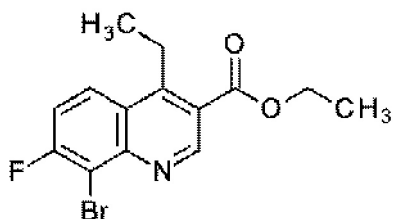
теоретического выхода) продукта.

LC-MS (способ 2): $R_t = 1.19$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 376 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.375 (7.47), 1.393 (16.00), 1.411 (7.67), 2.524 (0.74), 4.426 (2.42), 4.444 (7.47), 4.461 (7.34), 4.479 (2.33), 7.897 (1.80), 7.920 (2.69), 7.941 (2.06), 8.443 (1.83), 8.457 (1.91), 8.466 (1.82), 8.481 (1.75), 9.179 (4.99).

Промежуточное соединение 10А

Этил 8-бром-4-этил-7-фторхинолин-3-карбоксилат



В атмосфере аргона к раствору этил 4,8-дибром-7-фторхинолин-3-карбоксилата (стадия 1, 30.0 г, 79.6 ммоль) в дегазированном диоксане (300 мл) добавляли этилбороновой кислоты (10.6 г, 143 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II)дихлорид дихлорметановый комплекс (4.22 г, 5.17 ммоль) и фторид цезия (26.0 г, 171 ммоль) и смесь перемешивали при температуре бани 70°C всю ночь. Воду и этилацетат добавляли для растворения реакционной смеси, и органические растворители выпаривали при пониженном давлении. Водную фазу экстрагировали с DCM несколько раз, объединенные органические фазы сушили и выпаривали. Остаток (28 г) очищали в виде нескольких частей посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния с применением циклогексана/ этилацетата (4-18%) с получением чистой (17.56 г) и смешанной фракции (4.79 г). Смешанную фракцию хроматографировали в тех же условиях с получением чистого вещества (1.44 г) и смешанной фракции (1.99 г). Последнюю очищали посредством препаративной ВЭЖХ (RP 18, градиент с 0.1% водной муравьиной кислотой и ацетонитрилом) с получением более чистого вещества (1.33 г).

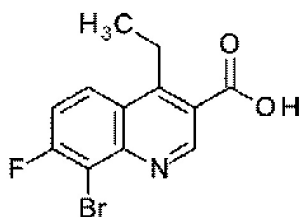
Общий выход: 20.33 г (78% от теоретического выхода)

LC-MS (способ 4): $R_t = 3.55$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 326 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.275 (4.81), 1.288 (10.56), 1.300 (4.53), 1.376 (7.45), 1.388 (16.00), 1.395 (0.68), 1.400 (7.58), 3.389 (1.35), 3.402 (4.01), 3.414 (3.89), 3.427 (1.17), 4.405 (2.31), 4.417 (7.12), 4.428 (7.00), 4.440 (2.15), 7.776 (1.85), 7.790 (2.36), 7.791 (2.28), 7.805 (1.87), 8.451 (1.74), 8.461 (1.80), 8.467 (1.72), 8.476 (1.60), 9.219 (7.16).

Промежуточное соединение 11А

8-Бром-4-этил-7-фторхинолин-3-карбоновая кислота



Смесь этил 8-бром-4-этил-7-фторхинолин-3-карбоксилат (19.0 г, 58.3 ммоль) в этаноле (80 мл) и THF (80 мл) обрабатывали по каплям водным гидроксидом натрия (35 мл, 5.0

М, 175 ммоль) и перемешивали 30 мин при 80°C. Реакционную смесь медленно добавляли при t 40° при перемешивании в воду (200 мл) и муравьиную кислоту (13.2 мл). Для завершения осаждения органические растворители в основном выпаривали и добавляли соляную кислоту (15 мл, 5.0 М) (рН 2). Осадок отфильтровывали промывали в несколько

5 частей водой и сушили в вакууме.

Выход: 17.27 г (95% чистота, 95% от теоретического выхода)

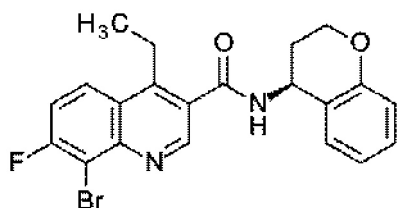
LC-MS (способ 2): R_t = 0.87 мин; MS (ESIpos): m/z = 298 [M+H]⁺

¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.267 (7.94), 1.279 (16.00), 1.291 (7.47), 1.447 (0.45), 3.447 (2.52), 3.459 (6.78), 3.472 (6.52), 3.484 (2.11), 7.759 (2.54), 7.774 (4.56), 7.788 (2.55), 8.439 (2.58), 8.449 (2.82), 8.454 (2.85), 8.464 (2.37), 9.244 (10.71), 13.665 (1.91).

Промежуточное соединение 12А

8-Бром-N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил]-4-этил-7-фторхинолин-3-карбоксамид

15



20

Суспензию 8-бром-4-этил-7-фторхинолин-3-карбоновой кислоты (17.3 г, 57.9 ммоль) в THF (300 мл) нагревали до 60°C и обрабатывали (4S)-хроман-4-амин гидрохлоридом (14.0 г, 75.3 ммоль), N,N-диизопропилэтиламином (40 мл, 230 ммоль). При перемешивании раствор 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-

25

триоксида в этилацетате (55 мл, 50% содержание, 93 ммоль) добавляли по каплям, нагревание временно прекращали для поддержания температуры от 60 до 65°C. После завершения добавления смесь перемешивали при 60 С в течение 1 ч. Воду (300 мл) добавляли, THF в основном удаляли при пониженном давлении, и смесь перемешивали при 60°C в течение 45 мин. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в

30

вакууме при 50°C.

Выход: 24.0 г (97% от теоретического выхода)

LC-MS (способ 4): R_t = 3.37 мин; MS (ESIpos): m/z = 429 [M+H]⁺

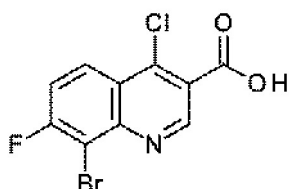
¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.265 (7.90), 1.278 (16.00), 1.290 (7.22), 2.050 (1.41), 2.055 (1.44), 2.062 (1.53), 2.067 (1.48), 2.073 (1.72), 2.084 (0.99), 2.215 (1.72), 2.223 (1.65), 2.229 (1.65), 2.238 (1.21), 2.386 (0.41), 2.425 (0.80), 2.653 (0.58), 3.223 (2.36), 3.235 (6.25), 3.248 (6.02), 3.260 (2.17), 4.231 (1.22), 4.245 (2.98), 4.250 (2.22), 4.258 (2.47), 4.263 (2.12), 4.271 (2.13), 4.276 (2.43), 4.282 (2.20), 4.288 (2.44), 4.295 (1.01), 4.301 (1.01), 5.297 (1.25), 5.306 (2.53), 5.320 (2.44), 5.330 (1.08), 6.794 (4.46), 6.807 (4.69), 6.928 (2.32), 6.939 (4.56), 6.951 (2.53), 7.166 (2.29), 7.177 (3.74), 7.189 (1.85), 7.357 (4.02), 7.370 (3.65), 7.736 (3.06), 7.751 (4.60), 7.766 (3.06), 8.364 (2.91), 8.374 (3.11), 8.380 (3.01), 8.390 (2.77), 8.939 (12.93), 9.149 (3.67), 9.163 (3.55).

40

Промежуточное соединение 13А

8-Бром-4-хлор-7-фторхинолин-3-карбоновая кислота

45



Смесь этил 8-бром-4-хлор-7-фторхинолин-3-карбоксилата (Пример 8А) (11.9 г, 35.7 ммоль) в THF (82 мл) обрабатывали по каплям водным гидроксидом натрия (14 мл 45% гидроксид натрия, разбавленный 0.8 мл воды) при комнатной температуре, с последующим разбавлением 15 мл воду. Полученный осадок отфильтровывали и медленно добавляли в воду (200 мл, T = 40°C) при перемешивании. Полученную смесь обрабатывали муравьиной кислотой (59 мл) при 60°C. Осадок отфильтровывали, промывали в несколько частей водой и сушили на воздухе.

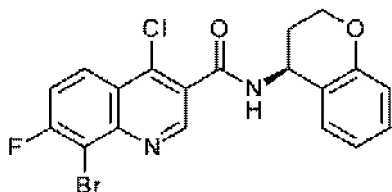
Выход: 9.4 г (88% чистота, 76% от теоретического выхода)

LC-MS (способ 5): $R_t = 0.774$ мин; $m/z = 305.9$ (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 14.14 (bs), 9.29 (s, 1H), 8.51-8.47 (dd, 1H), 7.93-7.88 (t, 1H).

Промежуточное соединение 14А

8-Бром-4-хлор-N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил]-7-фторхинолин-3-карбоксамид



К суспензии 8-бром-4-хлор-7-фторхинолин-3-карбоновой кислоты (8.56 г, 24.41 ммоль) в сухом толуоле (180 мл) добавляли 3 капли DMF. Затем тионилхлорид (4.35 г, 36.62 ммоль) добавляли по каплям в течение 10 минут. После перемешивания в течение 2 ч при 90°C смесь охлаждали до комнатной температуры и растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в сухом тетрагидрофуране (200 мл) и после добавления (4S)-хромен-4-амин гидрохлорида (4.53 г, 24.41 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (24.47 г, 189 ммоль) перемешивание продолжали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворители удаляли при пониженном давлении, и остаток распределяли между водой (150 мл) и дихлорметаном (150 мл). Осадок отфильтровывали, промывали несколькими частями воды и сушили на воздухе.

Выход: 10.16 г (96% от теоретического выхода)

LC-MS (способ 5): $R_t = 1.26$ мин; $m/z = 435$ (M+H)⁺

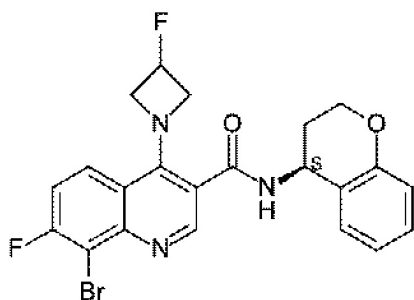
logP (HCOOH) (способ 0) = 3.18

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.30-9.28 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.43-8.39 (m, 1H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.30-4.21 (m, 2H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 1H).

Промежуточное соединение 15А

8-Бром-N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил]-7-фтор-4-(3-фторазетидин-1-ил)хинолин-3-карбоксамид

5



10 Смесь 8-бром-4-хлор-N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил]-7-фторхинолин-3-карбоксамид (Пример 14А) (295 мг, 0.677 ммоль), 3-фторазетидин гидрохлорида (155 мг, 1.39 ммоль) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (310 мг, 2.764 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, воду добавляли, и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×10

15 мл). Растворители сушили и удаляли при пониженном давлении, получали 297 мг (93% от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (способ 5): $R_t = 0.67$ мин; $m/z = 475.9$ (M+H)⁺

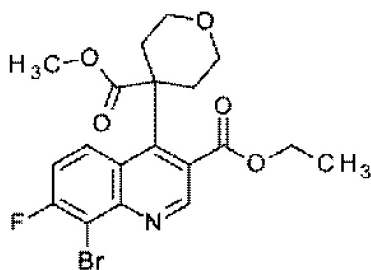
logP (HCOOH) (способ 0) = 1.29

20 ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9.10-9.08 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.12-8.08 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.82-6.80 (m, 1H), 5.56-5.38 (m, 1H), 5.22-5.20 (m, 1H), 4.73-4.53 (m, 4H), 4.28-4.26 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H).

Промежуточное соединение 16А

25 Этил 8-бром-7-фтор-4-[4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил]хинолин-3-карбоксилат

30



35 Указанное в названии соединение получали из этил 8-бром-4-хлор-7-фторхинолин-3-карбоксилата

(Пример 8А) согласно методике, приведенной для примера 4А.

Выход: 82% от теоретического выхода

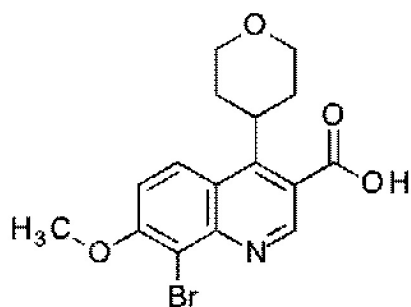
LC-MS (способ 4): $R_t = 3.28$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 440$ [M+H]⁺

40 ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.362 (4.09), 1.374(8.34), 1.385(4.08), 2.197 (0.71), 2.207 (0.89), 2.219 (1.15), 2.224 (1.09), 2.229 (1.08), 2.236 (0.93), 2.247 (0.82), 2.411 (2.32), 2.433 (1.85), 3.566 (16.00), 3.795 (0.53), 3.812 (2.47), 3.824 (2.83), 3.831 (4.67), 3.982 (0.61), 4.439 (1.34), 4.450 (3.95), 4.462 (3.85), 4.474 (1.23), 7.787 (1.17), 7.800 (1.50), 7.816 (1.22), 8.248 (1.21), 8.258 (1.28), 8.265 (1.21), 8.274 (1.11), 8.956 (4.93).

45

Промежуточное соединение 17А

8-Бром-7-метокси-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)хинолин-3-карбоновая кислота



10 Этил 8-бром-7-фтор-4-[4-(метоксикарбонил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил]хинолин-3-карбоксилат (Промежуточное соединение 16А) (3.00 г, 6.81 ммоль), метанол (15 мл) и водный гидроксид натрия (8.2 мл, 5 М, 41 ммоль) перемешивали всю ночь при температуре бани 75°. Добавляли еще водный гидроксид натрия (2.7 мл, 5 М, 13.5 ммоль), и смесь нагревали с возвратом флегмы всю ночь. Воду (30 мл) добавляли, и
15 теплый раствор подкисляли с помощью концентрированной соляной кислоты до рН 2. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме.

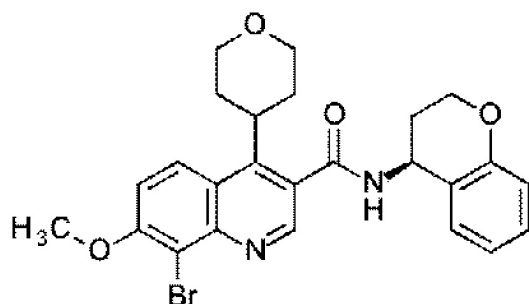
Выход: 2.3 г (96% чистота, 88% от теоретического выхода)

LC-MS (способ 4): $R_t = 1.63$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 366 [M+H]^+$

20 ^1H -ЯМР (600 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.664 (2.08), 1.685 (2.17), 2.373 (0.64), 2.387 (1.49), 2.393 (1.56), 2.407 (1.48), 2.414(1.41), 2.429 (0.74), 3.169 (0.43), 3.521 (1.42), 3.539 (2.67), 3.558 (1.51), 3.951 (0.63), 3.972 (1.14), 4.006 (2.13), 4.012 (2.27), 4.024 (2.09), 4.031 (1.96), 4.068 (16.00), 7.671 (2.40), 7.687 (2.47), 8.544 (2.28), 8.559 (2.17), 8.947 (3.71), 13.709 (0.47).

25 Промежуточное соединение 18А

8-Бром-N-[4(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил]-7-метокси-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)хинолин-3-карбоксамид



К суспензии 8-бром-7-метокси-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)хинолин-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 17А) (300 мг, 0.82 ммоль) в THF (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0.71 мл, 4.1 ммоль) и HATU (289 мг, 1.02 ммоль), и раствор
40 перемешивали 30 мин при комнатной температуре. Затем (4S)-хроман-4-амин гидрохлорид (380 мг, 2.05 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали всю ночь. Большую часть THF выпаривали при пониженном давлении, остаток добавляли к смеси (2:1) воды/этанола (50 мл) и подкисляли уксусной кислотой до рН 4.5. Смесь перемешивали при 50° в течение 30 мин, охлаждали, осадок отфильтровывали,
45 промывали водой/этанолом (2:1) и сушили в вакууме.

Выход: 311 мг (76% от теоретического выхода)

LC-MS (способ 4): $R_t = 2.72$ мин; MS (ESI $_{neg}$): $m/z = 495 [M-H]^-$

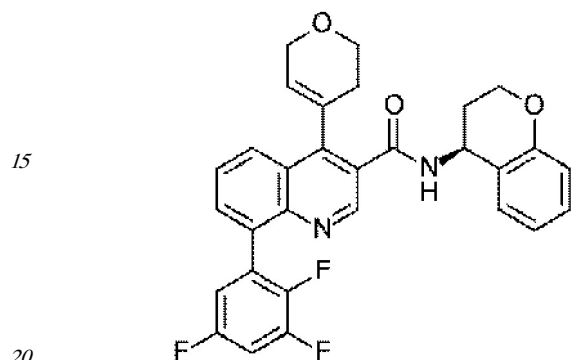
^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.638 (1.03), 1.675(1.81), 1.711 (1.11), 2.054 (0.67),

2.081 (0.92), 2.219 (0.83), 2.232 (0.86), 2.240 (0.81), 2.378 (1.49), 2.409 (1.45), 3.436 (0.70),
 3.464 (1.27), 3.492 (1.41), 3.519 (1.39), 3.547 (0.74), 3.692 (0.83), 3.992 (2.02), 4.005 (1.93),
 4.019 (2.23), 4.050 (16.00), 4.216 (0.51), 4.236 (1.33), 4.257 (1.17), 4.282 (1.27), 4.297 (1.23),
 5.300 (1.27), 5.320 (1.31), 6.787 (2.26), 6.807 (2.54), 6.925 (1.10), 6.943 (2.32), 6.962 (1.36),
 5 7.161 (1.24), 7.180 (1.98), 7.199 (0.96), 7.403 (2.05), 7.421 (1.92), 7.636 (2.48), 7.660 (2.61),
 8.463 (2.36), 8.487 (2.24), 8.781 (5.86), 9.114(1.89), 9.135(1.90).

Примеры

Пример 1

10 N-[(4S)-3,4-Дигидро-2H-хромен-4-ил]-4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-8-(2,3,5-
 трифторфенил)хинолин-3-карбоксамид



В атмосфере аргона в толстостенный сосуд загружали 4-хлор-N-[(4S)-3,4-дигидро-
 2H-хромене-4-ил]-8-(2,3,5-трифторфенил)хинолин-3-карбоксамид (Пример 3А) (500 мг,
 1.07 ммоль), 4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2H-пиран
 (246 мг, 1.17 ммоль), карбонат калия (295 мг, 2.13 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)
 25 ферроцен-палладия(II)дихлорид дихлорметановый комплекс (43.5 мг, 53 мкмоль) и
 дегазированную смесь 5:1 диоксана / воды (4 мл). Сосуд закрывали и нагревали при
 перемешивании при 80°C всю ночь. Смесь фильтровали через целит и промывали
 этилацетатом. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом.
 Объединенные органические фазы сушили и выпаривали. Остаток (650 мг) очищали
 30 посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния (50 г) с циклогексаном/
 этилацетатом (8-40%).

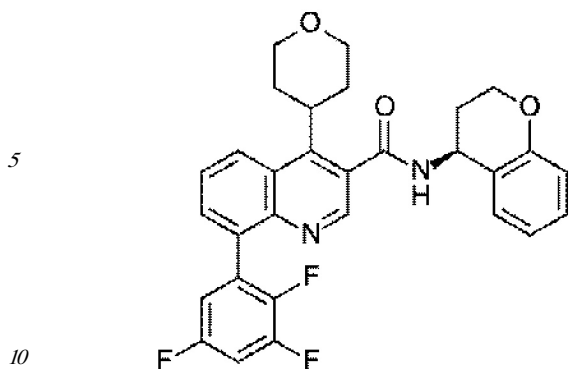
Выход: 500 мг (91% от теоретического выхода)

LC-MS (способ 2): $R_t = 1.14$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 517 [M+H]^+$

35 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.50), 0.146 (0.54), 1.992 (1.11), 2.001
 (1.30), 2.008 (1.31), 2.019 (1.65), 2.026 (1.38), 2.162 (1.42), 2.174 (1.44), 2.182 (1.34), 2.327
 (0.54), 2.366 (0.64), 2.430 (2.29), 2.669 (0.53), 2.709 (0.50), 3.901 (1.68), 4.219 (2.74), 4.245
 (4.37), 4.253 (4.09), 4.261 (3.62), 4.270 (3.71), 4.289 (1.96), 5.225 (0.89), 5.239 (2.03), 5.256
 (2.03), 5.861 (2.53), 6.768 (4.46), 6.788 (4.87), 6.891 (2.01), 6.908 (4.36), 6.926 (2.57), 7.139
 40 (2.23), 7.142 (2.32), 7.160 (3.78), 7.178 (1.85), 7.181 (1.79), 7.242 (1.88), 7.254 (1.90), 7.264
 (1.94), 7.342 (3.24), 7.360 (3.01), 7.588 (0.68), 7.596 (0.82), 7.611 (1.51), 7.624 (1.54), 7.637
 (1.54), 7.644 (0.96), 7.652 (0.83), 7.660 (0.76), 7.772 (2.74), 7.790 (4.75), 7.811 (4.54), 7.862
 (5.09), 7.865 (5.41), 7.880 (3.55), 7.883 (3.29), 8.093 (4.73), 8.096 (4.68), 8.114 (4.19), 8.117
 (3.89), 8.892 (16.00), 8.938 (3.57), 8.959 (3.47).

45 Пример 2

N-[(4S)-3,4-Дигидро-2H-хромен-4-ил]-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8-(2,3,5-
 трифторфенил)хинолин-3-карбоксамид



Методика 1:

В атмосфере аргона N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил]-4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-8-(2,3,5-трифторфенил)хинолин-3-карбоксамид (Пример 1) (500 мг, 0.97 ммоль) растворяли в этилацетате/этаноле (2:1, 15 мл). Добавляли катализатор, 10% палладий на активированном угле (125 мг), аргон заменяли водородом, и смесь перемешивали при атмосферном давлении водорода в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали этилацетатом и концентрировали в вакууме. Остаток (560 мг, неочищенная смесь различных продуктов восстановления) растворяли в ДМСО (4.5 мл) и обрабатывали нитратом аммония-церия (2 М раствор в воде, 1.9 мл, 3.8 ммоль), в результате чего получали коричневатую суспензию, которую перемешивали всю ночь при температуре окружающей среды. Смесь растворяли добавлением еще DMSO, ацетонитрила и некоторого количества 5 М муравьиной кислоты и очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ (С18, градиент: 0,1% водная муравьиная кислота/ацетонитрил). Выход: 175 мг (31% от теоретического выхода). Смешанную фракцию (75 мг) повторно очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния с циклогексаном /этилацетатом (5-50%), с получением второй партии 37 мг (7% от теоретического выхода).

LC-MS (способ 4): $R_t = 3.80$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 519 [M+H]^+$

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (2.70), 0.008 (2.80), 1.687 (1.87), 1.724 (3.01), 1.763 (2.03), 2.030 (0.72), 2.038 (1.16), 2.045 (1.24), 2.057 (1.32), 2.073 (1.91), 2.080 (1.57), 2.088 (1.14), 2.192 (0.71), 2.201 (1.15), 2.214(1.69), 2.226 (1.65), 2.235 (1.62), 2.248 (1.14), 2.256 (0.82), 2.269 (0.56), 2.395 (0.93), 2.425 (2.48), 2.454 (2.48), 2.523 (1.11), 3.457 (1.19), 3.486 (2.26), 3.515 (2.39), 3.545 (2.55), 3.572 (1.42), 3.730 (1.41), 4.000 (2.13), 4.010 (3.59), 4.024 (3.66), 4.038 (3.27), 4.204 (0.82), 4.211 (1.03), 4.232 (2.75), 4.239 (2.11), 4.252 (2.47), 4.262 (2.60), 4.273 (2.58), 4.280 (2.20), 4.289 (2.31), 4.301 (0.90), 4.308 (1.00), 4.317 (0.71), 5.286 (1.08), 5.301 (2.49), 5.320 (2.53), 5.335 (1.12), 6.778 (4.25), 6.781 (4.67), 6.799 (4.92), 6.801 (5.15), 6.910 (2.31), 6.913 (2.42), 6.929 (4.82), 6.931 (4.87), 6.947 (2.96), 6.950 (2.90), 7.150 (2.40), 7.154 (2.57), 7.171 (3.98), 7.189 (2.06), 7.193 (2.33), 7.204(1.61), 7.208 (2.00), 7.220 (1.97), 7.230 (2.00), 7.242 (1.03), 7.398 (4.14), 7.416 (3.86), 7.571 (0.69), 7.578 (0.85), 7.586 (0.98), 7.593 (1.57), 7.598 (1.47), 7.606 (1.60), 7.614 (1.53), 7.620 (1.61), 7.627 (1.01), 7.634 (0.92), 7.642 (0.84), 7.774 (2.56), 7.792 (4.98), 7.813 (5.12), 7.832 (5.89), 7.835 (6.55), 7.850 (3.13), 7.853 (2.79), 8.561 (3.72), 8.564 (3.88), 8.582 (3.67), 8.585 (3.55), 8.738 (16.00), 9.160 (4.40), 9.180 (4.33).

Методика 2:

В атмосфере аргона в колбу загружали 8-бром-N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил]-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)хинолин-3-карбоксамид (пример 6А) (850 мг, 1.82 ммоль), 2,3,5-трифторбензолбороновую кислоту (160 мг, 0.91 ммоль), карбонат калия (503 мг,

3.64 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) дихлориддихлорметан комплекс (44.6 мг, 54.6 мкмоль) и (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладий - дициклогексил (2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин (1:1) (42.9 мг, 54.6 мкмоль) и дегазированную смесь 5:1 диоксана/воды (5.1 мл). Смесь перемешивали на предварительно нагретой бане 70°C в течение 45 мин. Затем другую часть 2,3,5-трифторбензолбороновой кислоты (160 мг, 0.91 ммоль) добавляли и перемешивали при той же температуре в течение 45 мин. Последний процесс повторяли еще один раз. После того, как исходное вещество было израсходовано, воду и этилацетат добавляли при комнатной температуре, перемешивали и разделяли фазы. Водную фазу экстрагировали несколько раз этилацетатом, объединенные органические фазы сушили и выпаривали при пониженном давлении. Остаток (1.15 г) очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния (100 г) с циклогексаном/этилацетатом (32-40%).

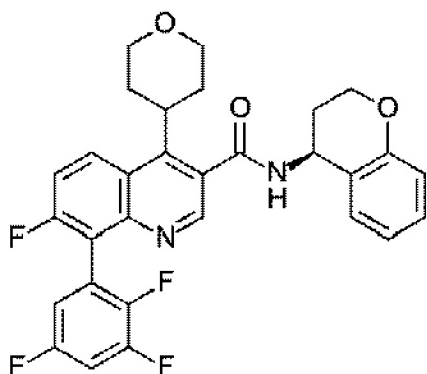
Выход: 833 мг (88% от теоретического выхода)

LC-MS (способ 2): $R_t = 1.13$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 519 [M+H]^+$

1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.691 (1.98), 1.716(2.17), 1.736(1.98), 1.761 (2.04), 2.038 (0.81), 2.045 (1.25), 2.050 (1.33), 2.060 (1.42), 2.073 (1.82), 2.078 (1.55), 2.085 (1.09), 2.200 (0.78), 2.207 (1.17), 2.217 (1.73), 2.227 (1.71), 2.234 (1.72), 2.245 (1.25), 2.252 (0.84), 2.262 (0.56), 2.405 (1.02), 2.429 (2.67), 2.453 (2.70), 3.464 (1.17), 3.485 (2.16), 3.508 (1.29), 3.523 (1.50), 3.544 (2.52), 3.567 (1.39), 3.730 (1.32), 4.003 (2.20), 4.013 (3.04), 4.025 (4.09), 4.036 (2.77), 4.046 (1.82), 4.212 (0.98), 4.218 (1.16), 4.234 (3.00), 4.240 (2.08), 4.251 (2.37), 4.257 (1.90), 4.268 (1.90), 4.275 (2.44), 4.281 (2.12), 4.288 (2.38), 4.298 (1.00), 4.304(1.09), 4.310 (0.80), 5.292 (1.22), 5.304 (2.66), 5.320 (2.56), 5.331 (1.16), 5.752 (1.91), 6.783 (5.04), 6.798 (5.49), 6.915 (2.50), 6.930 (5.20), 6.945 (2.93), 7.154 (2.55), 7.157(2.49), 7.171 (4.18), 7.185 (2.13), 7.188 (1.98), 7.208 (2.12), 7.217 (2.09), 7.225 (2.06), 7.399 (4.31), 7.415 (4.06), 7.574 (0.76), 7.580 (0.94), 7.586 (1.07), 7.592 (1.68), 7.602 (1.71), 7.609 (1.64), 7.613 (1.64), 7.619 (0.99), 7.624 (0.89), 7.631 (0.78), 7.778 (2.81), 7.793 (5.08), 7.810 (4.86), 7.833 (6.27), 7.835 (6.27), 7.847 (3.60), 8.563 (4.14), 8.580 (3.96), 8.738 (16.00), 9.159 (4.57), 9.176 (4.42).

Пример 3

N-[(4S)-3,4-Джидро-2H-хромен-4-ил]-7-фтор-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8-(2,3,5-трифторфенил)хинолин-3-карбоксамид



Указанное в названии соединение получали из этил 8-бром-4-хлор-7-фторхинолин-3-карбоксилата (Пример 8А) подобным образом, как в способах, описанных для примеров 4А, 5А, 6А и примера 2, методика 2.

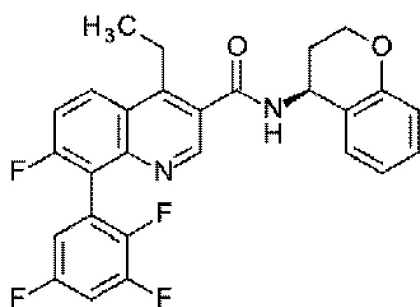
LC-MS (способ 2): $R_t = 1.14$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 537 [M+H]^+$

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.679 (4.00), 1.713(6.39), 1.737(3.34), 2.033 (2.47), 2.052 (2.85), 2.067 (3.55), 2.211 (2.97), 2.220 (3.09), 2.229 (2.93), 2.243 (2.14), 2.328 (0.95),

2.367 (2.64), 2.388 (4.62), 2.401 (5.48), 2.420 (5.36), 2.432 (5.24), 2.449 (2.76), 2.464 (2.06),
 2.670 (0.95), 2.710 (0.91), 3.444 (1.32), 3.471 (3.63), 3.499 (4.04), 3.523 (3.09), 3.543 (4.29),
 3.574 (2.23), 3.737 (3.01), 4.016 (7.26), 4.036 (6.06), 4.197 (2.06), 4.219 (4.21), 4.225 (4.91),
 4.246 (4.41), 4.270 (4.74), 4.286 (4.16), 5.275 (2.27), 5.288 (5.07), 5.307 (5.11), 5.322 (2.19),
 5 6.778 (9.73), 6.799 (10.85), 6.904 (4.87), 6.923 (10.35), 6.942 (6.10), 7.152 (5.03), 7.170 (8.37),
 7.188 (4.00), 7.278 (3.96), 7.286 (4.00), 7.389 (8.87), 7.407 (8.29), 7.642 (1.57), 7.650 (1.90),
 7.665 (3.42), 7.678 (3.34), 7.686 (3.34), 7.692 (3.38), 7.698 (2.10), 7.706 (1.86), 7.714 (1.73),
 7.761 (5.44), 7.784 (10.27), 7.807 (5.61), 8.664 (5.11), 8.679 (5.65), 8.688 (5.53), 8.703 (4.95),
 8.758 (15.75), 8.770 (16.00), 9.155 (6.72), 9.173 (6.47).

10 Пример 4

N-[(4S)-3,4-Дигидро-2Н-хромен-4-ил]-4-этил-7-фтор-8-(2,3,5-трифторфенил)хинолин-3-карбоксамид



В атмосфере аргона в колбу загружали 8-бром-N-[(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил]-4-этил-7-фторхинолин-3-карбоксамид (Пример 12А) (13.0 г, 30.3 ммоль), 2,3,5-трифторбензолбороновую кислоту (2.67 г, 15.2 ммоль), карбонат калия (8.37 г, 60.6 ммоль) и (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладий - дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин (1:1) (477 мг, 606 мкмоль). Дегазированную смесь 5:1 диоксана/воды (140 мл) добавляли, и смесь перемешивали при 70°C в течение 45 мин. Еще две части 2,3,5-трифторбензолбороновой кислоты (2.67 г, 15.2 ммоль) добавляли в течение 1.5 ч и перемешивание продолжали в течение 1.5 ч после добавления последней дозы. Затем еще 2,3,5-трифторбензолбороновой кислоты (5.33 г, 30.3 ммоль) и (2'-аминобифенил-2-ил)(хлор)палладий - дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-2-ил)фосфин (1:1) (238 мг, 303 мкмоль) добавляли и перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Воду и этилацетат добавляли при комнатной температуре, перемешивали и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали два раза этилацетатом, объединенные органические фазы сушили и выпаривали при пониженном давлении. Остаток (24 г) очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния с DCM и метанолом (0-2%), и затем вторая хроматография на диоксиде кремния с циклогексаном-этилацетатом (10-25%) дала 7.63 г. Оставшиеся смешанные фракции очищали посредством препаративной ВЭЖХ (RP 18, градиент с 0.1% водной муравьиной кислоты и ацетонитрила) с получением более чистого вещества (0.75 г).

Общий выход: 8.38 г (58% от теоретического выхода)

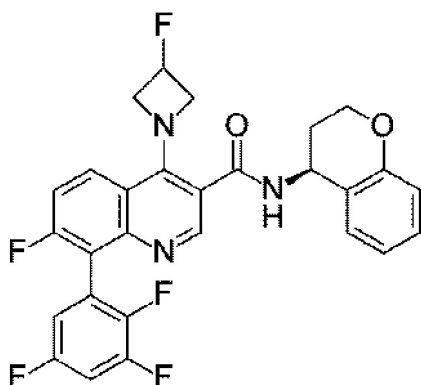
LC-MS (способ 4): $R_t = 3.99$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 481 [M+H]^+$

1H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d6) δ [ppm]: 0.005 (0.62), 1.305 (8.10), 1.317 (16.00), 1.318 (15.96), 1.329 (7.70), 1.397 (8.26), 2.020 (0.99), 2.026 (1.42), 2.031 (1.82), 2.037 (1.85), 2.042 (1.90), 2.049 (1.91), 2.054 (2.16), 2.060 (1.62), 2.065 (1.16), 2.181 (0.98), 2.187 (1.48), 2.195 (2.06), 2.203 (1.94), 2.209 (2.04), 2.218 (1.46), 2.223 (1.05), 2.232 (0.71), 2.516 (0.89), 2.520 (0.95), 2.523 (0.96), 3.227 (0.71), 3.236 (1.35), 3.249 (3.27), 3.257 (3.63), 3.261 (4.26), 3.270

(4.39), 3.282 (3.24), 3.294 (1.47), 3.304 (1.17), 4.214 (0.72), 4.219 (1.14), 4.226 (1.21), 4.233 (2.56), 4.239 (3.13), 4.245 (2.80), 4.252 (3.53), 4.255 (3.49), 4.261 (3.70), 4.266 (2.73), 4.272 (3.23), 4.280 (1.06), 4.285 (1.15), 4.291 (0.88), 5.280 (1.26), 5.291 (2.88), 5.301 (2.73), 5.312 (1.11), 6.781 (6.23), 6.783 (6.34), 6.795 (6.65), 6.796 (6.62), 6.907 (3.27), 6.919 (6.32), 6.932 (3.61), 7.153 (2.85), 7.164 (4.85), 7.176 (2.33), 7.295 (2.49), 7.302 (2.41), 7.334 (2.71), 7.345 (4.69), 7.356 (2.50), 7.660 (0.92), 7.665 (1.13), 7.670 (1.32), 7.675 (2.00), 7.678 (1.91), 7.683 (2.01), 7.689 (1.92), 7.692 (1.90), 7.697 (1.20), 7.702 (1.05), 7.707 (0.93), 7.780 (3.82), 7.795 (7.06), 7.811 (3.81), 8.484 (4.02), 8.494(4.24), 8.500 (4.25), 8.510 (3.87), 8.812 (11.05), 8.818 (10.77), 9.124 (4.07), 9.137 (3.96).

Пример 5

N-[(4S)-3,4-Дигидро-2H-хромен-4-ил]-7-фтор-4-(3-фторазетидин-1-ил)-8-(2,3,5-трифторфенил)хинолин-3-карбоксамид



Смесь 8-бром-N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил]-7-фтор-4-(3-фторазетидин-1-ил)хинолин-3-карбоксамид (пример 15А) (1500 мг, 3.163 ммоль) и бис(трифенилфосфин)дихлорпалладия (II) (255 мг, 0.363 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После добавления (2,3,5-трифторфенил)бороновой кислоты (2200 мг, 12.51 ммоль), карбоната натрия (5000 мг, 47.175 ммоль) и воды (6.20 мл) перемешивание продолжали в течение 18 ч при 90°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, воду добавляли, и водный слой экстрагировали с дихлорметаном (3×100 мл). Растворители сушили и удаляли при пониженном давлении. Очистка посредством препаративной ВЭЖХ (вода / ацетонитрил 80:20→5:95 / обеспечила 675 мг (40,6% от теоретического выхода) указанного в названии соединения.

LC-MS (способ 5): $R_t = 0.88$ мин; $m/z = 526$ (M+H)⁺

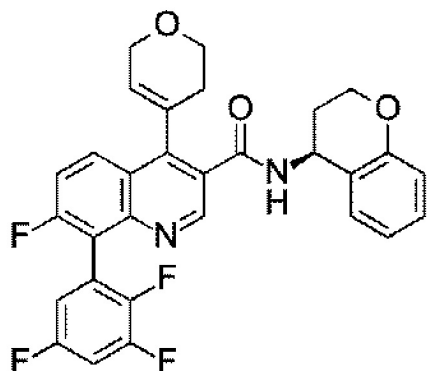
logP (HCOOH) (способ 0) = 1.93

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1.99-2.08 (m, 1H), 2.14-2.19 (m, 1H), 4.25 (t, J=3.5 Гц, 2H), 4.57-4.74 (m, 4H), 5.17-5.22 (m, 1H), 5.42-5.60 (m, 1H), 6.78-6.80 (m, 1H), 6.88-6.92 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 2H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.55-7.65 (m, 1H), 8.20-8.24 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.03-9.06 (m, 1H).

Пример 6

N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил]-4-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-7-фтор-8-(2,3,5-трифторфенил)хинолин-3-карбоксамид

5



10

Указанное в названии соединение синтезировали аналогично примеру 1.

LC-MS (способ 2): $R_t = 1.15$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 535 [M+H]^+$

15

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.235 (0.66), 1.981 (2.08), 1.989 (2.69), 1.998 (2.43), 2.007 (2.94), 2.016 (2.83), 2.024 (2.32), 2.158 (2.87), 2.170 (2.86), 2.179 (2.72), 2.192 (1.96), 2.328 (0.57), 2.366 (1.31), 2.415 (3.83), 2.710 (0.44), 3.900 (3.04), 4.186 (2.08), 4.214 (5.03), 4.242 (7.22), 4.250 (7.35), 4.259 (6.65), 4.267 (6.99), 4.287 (3.94), 5.230 (3.88), 5.246 (3.82), 5.865 (5.17), 6.765 (8.88), 6.767 (9.12), 6.786 (10.18), 6.788 (10.05), 6.885 (4.24), 6.904 (9.03), 6.923 (5.30), 7.138 (4.63), 7.142 (4.76), 7.159 (7.78), 7.177 (3.82), 7.180 (3.67), 7.332 (8.89), 7.352 (6.35), 7.659 (1.33), 7.667 (1.60), 7.674 (1.88), 7.682 (3.03), 7.686 (2.92), 7.695 (3.04), 7.703 (3.02), 7.708 (3.04), 7.715 (1.97), 7.723 (1.71), 7.731 (1.56), 7.767 (6.31), 7.790 (12.55), 7.813 (6.93), 8.177 (6.63), 8.192 (7.10), 8.201 (6.80), 8.216 (6.23), 8.914 (15.39), 8.924 (16.00), 8.940 (6.05), 8.961 (5.60).

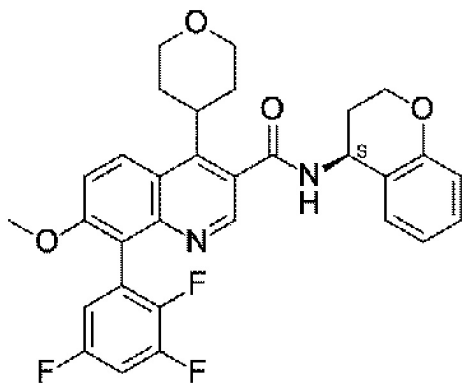
20

25

Пример 7

N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил]-7-метокси-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8-(2,3,5-трифторфенил)хинолин-3-карбоксамид

30



35

40

В атмосфере аргона в сосуд загружали 8-бром-N-[(4S)-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил]-7-метокси-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)хинолин-3-карбоксамид (Промежуточное соединение 18А), (200 мг, 0.4 ммоль), 2,3,5-трифторбензолбороновую кислоту (141 мг, 0.80 ммоль), фторид цезия (182 мг, 1.21 ммоль), (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) метансульфонат (31.4 мг, 40.2 мкмоль) и дегазированную смесь 5:1 диоксана / воды (2 мл), накрывали и перемешивали при 60°C всю ночь. Смесь обрабатывали водной муравьиной кислотой (0.48 мл, 2.4 ммоль) и DMSO и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (RP 18, градиент с 0.1% водной муравьиной кислотой и ацетонитрилом). Продукт суспендировали в этаноле/воде (3:1, 4 мл), перемешивали всю ночь, фильтровали,

45

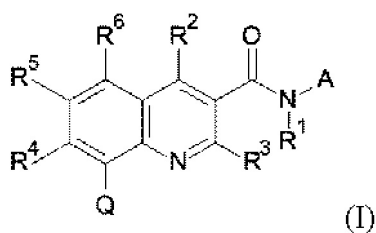
промывали этанолом/водой (3:1) и сушили в вакууме.

Выход: 138 мг (63% от теоретического выхода)

LC-MS (способ 2): $R_t = 1.08$ мин; MS (ESIpos): $m/z = 549$ [M+H]⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.669 (0.85), 1.701 (1.34), 1.730 (0.71), 2.036 (0.61), 2.049 (0.74), 2.194 (0.69), 2.205 (0.66), 2.217 (0.67), 2.230 (0.47), 2.365 (0.50), 2.384 (0.44), 2.414 (1.11), 2.433 (1.06), 2.445 (1.10), 2.461 (0.67), 3.462 (0.75), 3.488 (0.82), 3.506 (0.71), 3.534 (1.04), 3.564 (0.54), 3.698 (0.67), 3.931 (16.00), 4.011 (1.49), 4.020 (1.56), 4.037 (1.35), 4.226 (1.03), 4.249 (1.41), 4.258 (1.28), 4.275 (0.99), 5.264 (0.50), 5.279 (1.10), 5.299 (1.12), 5.313 (0.51), 5.753 (0.81), 6.770 (1.91), 6.790 (2.17), 6.898 (1.05), 6.916 (2.21), 6.935 (1.29), 7.049 (0.79), 7.143 (1.04), 7.162 (1.77), 7.180 (0.85), 7.375 (1.84), 7.393 (1.72), 7.521 (0.68), 7.533 (0.71), 7.541 (0.70), 7.716 (2.41), 7.740 (2.55), 8.575 (2.30), 8.599 (2.15), 8.623 (3.23), 8.631 (3.13), 9.082 (1.39), 9.099 (1.37).

Таблица 1: Примеры



Номер	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Q	A
1	H	3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил	H	H	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
2	H	тетрагидро-2Н-пиран-4-ил	H	H	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
3	H	тетрагидро-2Н-пиран-4-ил	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
4	H	этил	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
5	H	3-фторазетидин-1-ил	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
6	H	3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил

Номер	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Q	A
5 1	H	3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил	H	H	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
10 2	H	тетрагидро-2Н-пиран-4-ил	H	H	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
15 3	H	тетрагидро-2Н-пиран-4-ил	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
20 4	H	этил	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
25 7	H	тетрагидро-2Н-пиран-4-ил	H	О-Ме	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
30 8	H	3-фторазетидин-1-ил	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил	6-фтор-3,4-дигидро-2Н-тиохромен-4-ил
35 9	H	3-фторазетидин-1-ил	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-6-метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
40 10	H	3-фторазетидин-1-ил	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-6-фтор-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил

5

10

15

20

25

30

35

40

Номер	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Q	A
1	H	3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил	H	H	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
2	H	тетрагидро-2Н-пиран-4-ил	H	H	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
3	H	тетрагидро-2Н-пиран-4-ил	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
4	H	этил	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
11	H	3-фторазетидин-1-ил	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил	(1S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил
12	H	3-фторазетидин-1-ил	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил	(1S)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил
13	H	3-фторазетидин-1-ил	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-2,2-диметил-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил]-
14	H	3-фторазетидин-1-ил	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-6-циано-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил

45

Номер	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Q	A
5 1	H	3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил	H	H	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
10 2	H	тетрагидро-2Н-пиран-4-ил	H	H	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
15 3	H	тетрагидро-2Н-пиран-4-ил	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
20 4	H	этил	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
25 15	H	3-фторазетидин-1-ил	H	H	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
30 16	H	тетрагидро-2Н-пиран-4-ил	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил	(1S)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]-
35 17	H	тетрагидро-2Н-пиран-4-ил	H	H	H	H	2,3,5-трифторфенил	(rac) -2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил
40 18	H	тетрагидро-2Н-пиран-4-ил	H	O-iPr	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
45 19	H	тетрагидро-2Н-пиран-4-ил	H	H	H	H	2,3,5-трифторфенил	(1S)-2,3-дигидро-1Н-

Номер	R1	R2	R3	R4	R5	R6	Q	A
1	H	3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил	H	H	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
2	H	тетрагидро-2Н-пиран-4-ил	H	H	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
3	H	тетрагидро-2Н-пиран-4-ил	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
4	H	этил	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
								инден-1-ил]-
20	H	тетрагидро-2Н-пиран-4-ил	H	H	H	H	2,3,5-трифторфенил	(1S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил
21	H	этил	H	Cl	H	H	2,3,5-трифторфенил	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
22	H	этил	H	Cl	H	H	2,3,5-трифторфенил	(1S)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]-

O-Me представляет собой метокси группу

O-iPr представляет собой изопропокси / изопропокси группу

Таблица 1а: ¹H-ЯМР данные

Номер	¹ H-ЯМР [δ ppm]; растворитель DMSO-d ₆
8	9.12 – 9.08 (m, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.24 – 8.20 (m, 2H), 7.64 – 6.98 (m, 5H), 5.59 – 5.40 (m, 1H), 5.20 – 5.18 (m, 1H), 4.68 – 4.55 (m, 4H), 3.18 – 3.05 (m, 2H), 2.25 – 2.15 (m, 2H)
9	9.04 – 9.01 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.24 – 8.20 (m, 1H), 7.64 – 7.61 (m, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.69 – 6.67 (m, 1H), 5.57 – 5.43 (m, 1H), 5.16 – 5.13 (m, 1H), 4.72 – 4.56 (m, 4H), 4.20 – 4.19 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.19 – 2.12 (m, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 1H)
10	9.08 – 9.05 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 – 8.20 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.15 – 7.11 (m, 1H), 7.02 – 7.00 (m, 1H), 6.83 – 6.80 (m, 1H), 5.59 – 5.40 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.69 - 4.56 (m, 4H), 4.25 – 4.22 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.01 (m, 1H)
11	8.96 – 8.93 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 – 8.20 (m, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.23 – 7.10 (m, 4H), 5.60 – 5.41 (m, 1H), 5.20 – 5.12 (m, 1H), 4.72 – 4.54 (m, 4H), 2.78 – 2.75 (m, 2H), 2.08 - 1.76 (m, 4H)
12	8.91 – 8.88 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.24 – 8.20 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.36 – 7.34 (m, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 4H), 5.59 – 5.42 (m, 1H), 5.49 – 5.47 (m, 1H), 6.65 (m, 4H), 2.98 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.94 (m, 1H)
13	8.94 – 8.90 (m, 1H), 8.49 – 8.48 (m, 1H), 8.25 – 8.22 (m, 1H), 7.79 – 7.13 (m, 5H), 6.91 – 6.88 (m, 1H), 6.76 – 6.74 (m, 1H), 5.63 – 4.94 (m, 1H), 5.32 – 5.26 (m, 1H), 4.65 (m, 4H), 2.19 – 2.15 (m, 1H), 1.89 – 1.81 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)
14	9.08 – 9.05 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 – 8.21 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.65 – 7.44 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 1H), 6.99 – 6.96 (m, 1H), 5.57 – 5.41 (m, 1H), 5.18 – 5.16 (m, 1H), 4.63 (m, 4H), 4.38 – 4.32 (m, 2H), 2.21 – 2.15 (m, 1H), 2.09 – 2.03 (m, 1H)

15	9.06 – 9.04 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.15 – 8.12 (m, 1H), 7.71 – 7.70 (m, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 2H), 7.32 – 7.30 (m, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 6.92 – 6.89 (m, 1H), 6.81 – 6.79 (m, 1H), 5.59 – 5.40 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.65 (m, 4H), 4.27 – 4.24 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.04 (m, 1H)
16	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ [ppm]: -0.008 (1.15), 0.008 (1.60), 1.234 (0.80), 1.261 (0.90), 1.279 (0.70), 1.297 (0.45), 1.336 (0.40), 1.681 (3.75), 1.711 (5.95), 1.750 (2.25), 1.875 (0.75), 1.896 (2.20), 1.915 (3.05), 1.928 (3.10), 1.946 (3.45), 1.964 (2.25), 1.984 (0.90), 2.328 (0.45), 2.367 (1.90), 2.375 (1.85), 2.406 (5.05), 2.436 (5.05), 2.476 (2.10), 2.557 (2.85), 2.567 (1.55), 2.670 (0.50), 2.710 (0.70), 2.823 (1.60), 2.843 (2.95), 2.863 (4.20), 2.882 (5.65), 2.903 (2.55), 2.944 (1.90), 2.953 (3.60), 2.965 (3.65), 2.975 (3.75), 2.985 (2.75), 2.993 (2.30), 3.004 (2.00), 3.014 (1.90), 3.024 (1.05), 3.393 (1.30), 3.421 (2.15), 3.437 (1.90), 3.464 (2.55), 3.496 (2.45), 3.523 (3.35), 3.549 (3.35), 3.575 (1.60), 3.722 (2.25), 3.975 (2.15), 4.002 (7.60), 4.029 (5.40), 5.542 (1.55), 5.556 (4.15), 5.561 (4.35), 5.575 (4.25), 5.581 (4.15), 5.594 (1.55), 5.600 (1.40), 7.226 (7.90), 7.235 (9.55), 7.239 (10.65), 7.248 (15.35), 7.264 (11.85), 7.276 (8.85), 7.286 (6.15), 7.296 (4.00), 7.444 (3.80), 7.451 (6.20), 7.463 (5.40), 7.472 (3.35), 7.643 (1.45), 7.650 (1.75), 7.658 (2.05), 7.665 (3.25), 7.670 (3.15), 7.678 (3.20), 7.687 (3.20), 7.692 (3.25), 7.699 (2.05), 7.707 (1.80), 7.715 (1.80), 7.761 (4.90), 7.784 (9.40), 7.807 (5.10), 8.664 (3.95), 8.679 (4.40), 8.685 (4.35), 8.701 (3.75), 8.756 (15.95), 8.769 (16.00), 9.026 (8.30), 9.047 (8.30).
17	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 1.673 (3.95), 1.703 (4.33), 2.338 (0.57), 2.351 (0.90), 2.368 (1.83), 2.381 (2.48), 2.398 (2.36), 2.413 (2.51), 2.425 (1.71), 2.443 (0.97), 3.163 (0.55), 3.176 (0.57), 3.390 (1.09), 3.419 (1.99), 3.447 (1.11), 3.501 (1.48), 3.530 (2.79), 3.557 (1.54), 3.689 (1.43), 3.969 (2.16), 3.980 (2.65), 3.998 (4.27), 4.015 (2.36), 4.026 (1.94), 4.390 (3.45), 4.402 (3.59), 4.414 (3.89), 4.427 (3.86), 4.784 (3.39), 4.808 (5.50), 4.830 (3.16), 5.794 (1.35), 5.807 (1.72), 5.814 (2.45), 5.826 (2.43), 5.833 (1.71), 5.846 (1.31), 6.858 (5.14), 6.877 (5.82), 6.933 (2.82), 6.952 (6.04), 6.970 (3.37), 7.205 (2.09), 7.223 (4.58), 7.240 (5.54), 7.261 (2.25), 7.486 (4.92), 7.505 (4.64), 7.568 (0.69), 7.575 (0.85), 7.583 (1.01), 7.590 (1.61), 7.595 (1.56), 7.603 (1.66), 7.611 (1.60), 7.616 (1.65), 7.624 (1.03), 7.631 (0.90), 7.639 (0.81), 7.769 (2.44), 7.787 (4.80), 7.808 (4.74), 7.832 (6.61),

	7.848 (3.23), 8.551 (4.14), 8.571 (3.88), 8.704 (16.00), 9.334 (4.98), 9.353 (4.87).	
5	18 ¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 0.853 (0.48), 1.198 (13.84), 1.213 (16.00), 1.232 (11.46), 1.234 (11.69), 1.259 (0.90), 1.284 (0.74), 1.298 (0.85), 1.669 (1.36), 1.701 (1.98), 1.730 (1.01), 2.016 (0.76), 2.023 (0.78), 2.041 (1.82), 2.051 (1.13), 2.195 (1.01), 2.206 (1.01), 2.217 (0.99), 2.229 (0.74), 2.366 (0.81), 2.384 (0.64), 2.412 (1.52), 2.444 (1.52), 2.458 (0.97), 2.524 (1.54), 2.710 (0.44), 3.431 (0.44), 3.457 (1.06), 3.485 (1.17), 3.501 (1.01), 3.530 (1.54), 3.558 (0.78), 3.692 (0.97), 4.008 (2.16), 4.018 (2.23), 4.035 (1.93), 4.201 (0.53), 4.227 (1.47), 4.250 (2.07), 4.260 (1.82), 4.276 (1.43), 4.808 (0.76), 4.823 (1.96), 4.838 (2.67), 4.853 (2.00), 4.868 (0.78), 5.266 (0.76), 5.280 (1.63), 5.300 (1.66), 5.314 (0.74), 5.754 (0.64), 6.772 (3.20), 6.792 (3.59), 6.898 (1.66), 6.901 (1.66), 6.917 (3.38), 6.920 (3.27), 6.935 (2.12), 6.938 (1.96), 7.005 (1.20), 7.013 (1.27), 7.142 (1.59), 7.146 (1.68), 7.164 (2.60), 7.180 (1.29), 7.184 (1.27), 7.375 (2.72), 7.394 (2.51), 7.488 (0.51), 7.497 (0.60), 7.504 (0.69), 7.511 (1.11), 7.516 (1.06), 7.524 (1.11), 7.533 (1.06), 7.538 (1.13), 7.545 (0.74), 7.552 (0.67), 7.560 (0.62), 7.700 (3.66), 7.724 (3.94), 8.520 (3.57), 8.545 (3.34), 8.611 (6.40), 8.620 (6.47), 9.069 (2.12), 9.087 (2.07).	
10		
15		
20		
25		19 ¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d ₆) δ [ppm]: 0.007 (1.68), 1.233 (0.62), 1.687 (2.11), 1.716 (3.74), 1.745 (2.10), 1.901 (0.79), 1.917 (1.98), 1.926 (1.14), 1.933 (2.11), 1.942 (2.20), 1.949 (1.07), 1.958 (2.08), 1.975 (0.84), 2.411 (1.34), 2.426 (2.95), 2.435 (3.12), 2.451 (3.20), 2.459 (3.05), 2.516 (2.87), 2.524 (2.01), 2.834 (1.06), 2.850 (1.95), 2.865 (2.43), 2.881 (3.10), 2.898 (1.39), 2.957 (1.79), 2.965 (1.88), 2.975 (1.91), 2.982 (1.83), 2.989 (1.27), 2.997 (1.17), 3.006 (1.16), 3.014 (0.97), 3.419 (0.99), 3.439 (1.64), 3.462 (0.97), 3.514 (1.31), 3.535 (2.40), 3.559 (1.31), 3.723 (1.22), 3.990 (2.26), 3.998 (2.65), 4.014 (4.01), 4.029 (2.13), 5.557 (1.29), 5.572 (3.67), 5.587 (3.59), 5.603 (1.22), 7.217 (2.47), 7.224 (3.20), 7.232 (7.98), 7.239 (8.00), 7.244 (8.35), 7.250 (10.18), 7.258 (2.94), 7.268 (4.61), 7.276 (3.02), 7.285 (1.66), 7.458 (3.35), 7.465 (3.32), 7.475 (2.78), 7.588 (0.79), 7.594 (0.97), 7.600 (1.16), 7.606 (1.74), 7.616 (1.81), 7.622 (1.73), 7.627 (1.71), 7.632 (1.11), 7.638 (0.91), 7.645 (0.82), 7.780 (2.87), 7.794 (5.08), 7.811 (4.88), 7.836 (6.42), 7.848 (3.62), 8.564 (4.16), 8.581 (4.01), 8.739 (16.00), 9.046 (4.70), 9.063 (4.56).
30		
35		
40		

20	¹ H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ [ppm]: 1.685 (2.18), 1.710 (2.36), 1.750 (2.20), 1.776 (3.08), 1.836 (1.45), 1.859 (1.65), 1.865 (1.59), 1.879 (1.79), 1.896 (1.45), 1.926 (1.79), 1.938 (1.56), 1.951 (1.16), 2.056 (1.72), 2.067 (1.81), 2.080 (1.41), 2.362 (0.43), 2.441 (3.08), 2.465 (3.29), 2.636 (0.45), 2.711 (0.68), 2.733 (2.33), 2.745 (5.26), 2.755 (4.92), 2.767 (2.06), 2.789 (0.54), 3.472 (1.31), 3.493 (2.40), 3.523 (1.93), 3.549 (2.67), 3.571 (1.50), 3.728 (1.38), 4.021 (3.22), 4.033 (4.44), 5.258 (1.18), 5.271 (2.47), 5.286 (2.45), 5.299 (1.20), 7.102 (3.44), 7.116 (4.96), 7.165 (1.90), 7.176 (4.67), 7.189 (6.35), 7.193 (6.03), 7.204 (5.21), 7.220 (3.63), 7.428 (4.56), 7.442 (4.06), 7.586 (0.86), 7.604 (1.88), 7.614 (1.88), 7.625 (1.86), 7.636 (0.95), 7.643 (0.84), 7.776 (2.97), 7.791 (5.46), 7.808 (5.19), 7.830 (6.96), 7.844 (3.90), 8.563 (4.51), 8.580 (4.33), 8.722 (16.00), 9.060 (4.99), 9.078 (4.80).
21	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6) δ [ppm]: -0.149 (0.49), -0.008 (4.06), 0.008 (4.51), 0.146 (0.51), 1.292 (7.17), 1.311 (16.00), 1.329 (7.45), 1.998 (0.67), 2.006 (1.12), 2.013 (1.21), 2.031 (1.50), 2.041 (1.63), 2.047 (1.84), 2.055 (1.38), 2.062 (1.03), 2.164 (0.78), 2.174 (1.35), 2.185 (1.78), 2.197 (1.68), 2.207 (1.68), 2.220 (1.11), 2.229 (0.93), 2.240 (0.59), 2.327 (0.52), 2.366 (0.59), 2.523 (2.43), 2.670 (0.55), 2.710 (0.60), 3.197 (0.42), 3.230 (2.70), 3.239 (3.57), 3.249 (3.83), 3.258 (3.60), 3.269 (2.77), 3.293 (1.12), 4.200 (0.88), 4.207 (0.72), 4.220 (2.02), 4.227 (2.93), 4.246 (3.99), 4.252 (4.40), 4.268 (2.90), 4.280 (0.77), 4.287 (0.95), 4.296 (0.62), 5.262 (1.14), 5.276 (2.64), 5.295 (2.61), 5.310 (1.16), 6.771 (4.95), 6.774 (5.34), 6.792 (5.65), 6.794 (5.85), 6.892 (2.62), 6.895 (2.66), 6.910 (5.57), 6.913 (5.51), 6.929 (3.39), 6.932 (3.24), 7.139 (2.70), 7.143 (2.92), 7.160 (4.42), 7.178 (2.22), 7.182 (2.23), 7.198 (1.34), 7.203 (1.69), 7.211 (2.00), 7.217 (1.86), 7.224 (1.96), 7.232 (1.81), 7.237 (1.30), 7.323 (2.51), 7.336 (2.64), 7.351 (2.33), 7.632 (0.78), 7.639 (0.95), 7.647 (1.09), 7.654 (1.73), 7.659 (1.63), 7.667 (1.71), 7.676 (1.73), 7.681 (1.79), 7.688 (1.14), 7.696 (1.03), 7.704 (0.98), 7.895 (8.41), 7.918 (8.95), 8.412 (8.99), 8.435 (8.11), 8.785 (10.53), 8.792 (10.31), 9.121 (4.43), 9.142 (4.35).

5

10

15

20

25

30

35

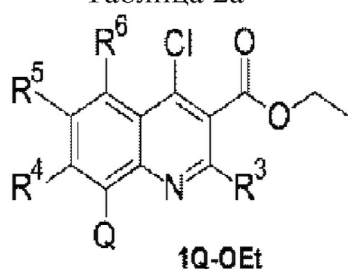
40

45

22	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ [ppm]: -0.008 (1.41), 0.008 (1.68), 1.295 (7.38), 1.312 (15.52), 1.314 (15.82), 1.330 (7.53), 1.861 (0.55), 1.873 (0.58), 1.883 (1.57), 1.894 (1.98), 1.904 (2.16), 1.914 (3.22), 1.926 (2.28), 1.935 (2.25), 1.946 (1.75), 1.956 (0.76), 1.967 (0.66), 2.323 (0.69), 2.327 (0.97), 2.366 (0.48), 2.523 (4.90), 2.670 (0.90), 2.710 (0.46), 2.815 (1.21), 2.836 (2.16), 2.856 (3.09), 2.875 (4.24), 2.896 (1.95), 2.941 (2.25), 2.962 (2.28), 2.970 (1.83), 2.980 (1.26), 3.002 (1.14), 3.243 (3.84), 3.251 (4.02), 3.261 (3.81), 3.266 (3.97), 5.530 (1.59), 5.550 (4.69), 5.569 (4.69), 5.589 (1.59), 7.204 (3.13), 7.214 (10.08), 7.223 (9.25), 7.230 (10.59), 7.236 (16.00), 7.248 (4.33), 7.257 (6.54), 7.268 (3.67), 7.278 (1.95), 7.369 (2.65), 7.377 (4.26), 7.386 (3.49), 7.633 (1.05), 7.640 (1.24), 7.648 (1.44), 7.656 (2.28), 7.661 (2.14), 7.669 (2.23), 7.677 (2.16), 7.682 (2.28), 7.689 (1.45), 7.697 (1.27), 7.705 (1.24), 7.896 (11.22), 7.919 (11.95), 8.412 (10.23), 8.435 (9.24), 8.786 (13.89), 8.795 (13.66), 8.994 (4.45), 9.013 (4.39).
----	--

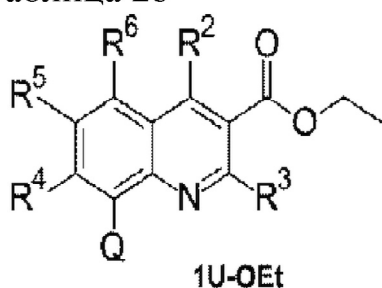
Таблица 2а-2е: Промежуточные соединения

Таблица 2а



Номер	R3	R4	R5	R6	Q
1Q-1	H	H	H	H	2,3,5-трифторфенил
1Q-2	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил
1Q-3	H	Cl	H	H	2,3,5-трифторфенил

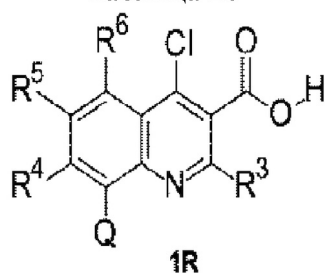
Таблица 2б



Номер	R2	R3	R4	R5	R6	Q
1U-1	тетрагидро-2Н-пиран-4-ил	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил
1U-2	тетрагидро-2Н-пиран-4-ил	H	H	H	H	2,3,5-трифторфенил
1U-3	тетрагидро-2Н-пиран-4-ил	H	Cl	H	H	2,3,5-трифторфенил
1U-4	3,6 дигидро-2Н-пиран-4-ил	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил
1U-5	3,6 дигидро-2Н-пиран-4-ил	H	H	H	H	2,3,5-трифторфенил

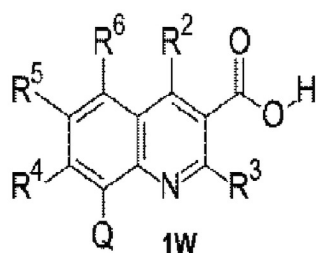
1U-6	3,6 дигидро-2Н-пиран-4-ил	H	Cl	H	H	2,3,5-трифторфенил
1U-7	Этил	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил
1U-8	Этил	H	Cl	H	H	2,3,5-трифторфенил
1U-9	3-фторазетидин-1-ил	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил
1U-10	3-фторазетидин-1-ил	H	H	H	H	2,3,5-трифторфенил
1U-11	3-фторазетидин-1-ил	H	Cl	H	H	2,3,5-трифторфенил

Таблица 2с



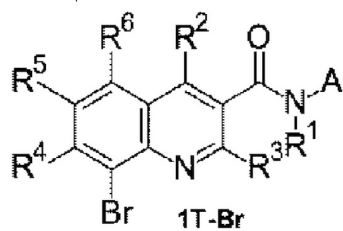
Номер	R3	R4	R5	R6	Q
1R-1	H	H	H	H	2,3,5-трифторфенил
1R-2	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил
1R-3	H	Cl	H	H	2,3,5-трифторфенил

Таблица 2d



Номер	R2	R3	R4	R5	R6	Q
1W-1	тетрагидро-2Н-пиран-4-ил	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил
1W-2	тетрагидро-2Н-пиран-4-ил	H	H	H	H	2,3,5-трифторфенил
1W-3	тетрагидро-2Н-пиран-4-ил	H	Cl	H	H	2,3,5-трифторфенил
1W-4	3,6 дигидро-2Н-пиран-4-ил	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил
1W-5	3,6 дигидро-2Н-пиран-4-ил	H	H	H	H	2,3,5-трифторфенил
1W-6	3,6 дигидро-2Н-пиран-4-ил	H	Cl	H	H	2,3,5-трифторфенил
1W-7	этил	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил
1W-8	этил	H	Cl	H	H	2,3,5-трифторфенил
1W-9	3-фторазетидин-1-ил	H	F	H	H	2,3,5-трифторфенил
1W-10	3-фторазетидин-1-ил	H	H	H	H	2,3,5-трифторфенил
1W-11	3-фторазетидин-1-ил	H	Cl	H	H	2,3,5-трифторфенил

Таблица 2е



Номер	R1	R2	R3	R4	R5	R6	A
1T-1	H	тетрагидро-2H-пиран-4-ил	H	H	H	H	(4S)-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил
1T-2	H	тетрагидро-2H-пиран-4-ил	H	H	H	H	(1S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил
1T-3	H	тетрагидро-2H-пиран-4-ил	H	F	H	H	(4S)-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил
1T-4	H	тетрагидро-2H-пиран-4-ил	H	F	H	H	(1S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил
1T-5	H	тетрагидро-2H-пиран-4-ил	H	Cl	H	H	(4S)-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил
1T-6	H	тетрагидро-2H-пиран-4-ил	H	Cl	H	H	(1S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил
1T-7	H	3,6 дигидро-2H-пиран-4-ил	H	H	H	H	(4S)-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил

5	1Т-8	Н	3,6 дигидро-2Н-пиран-4-ил	Н	Н	Н	Н	(1S)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил
	1Т-9	Н	3,6 дигидро-2Н-пиран-4-ил	Н	F	Н	Н	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
	1Т-10	Н	3,6 дигидро-2Н-пиран-4-ил	Н	F	Н	Н	(1S)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил
10	1Т-11	Н	3,6 дигидро-2Н-пиран-4-ил	Н	Cl	Н	Н	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
	1Т-12	Н	3,6 дигидро-2Н-пиран-4-ил	Н	Cl	Н	Н	(1S)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил
	1Т-13	Н	Этил	Н	Н	Н	Н	(1S)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил
15	1Т-14	Н	Этил	Н	F	Н	Н	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
	1Т-15	Н	Этил	Н	F	Н	Н	(1S)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил
	1Т-16	Н	Этил	Н	Cl	Н	Н	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
20	1Т-17	Н	Этил	Н	Cl	Н	Н	(1S)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил
	1Т-18	Н	3-фторазетидин-1-ил	Н	Н	Н	Н	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил
25	1Т-19	Н	3-фторазетидин-1-ил	Н	Н	Н	Н	(1S)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил
	1Т-20	Н	3-фторазетидин-1-ил	Н	F	Н	Н	(4S)-3,4-дигидро-2Н-хромен-4-ил

30

35

40

45

5	1T-21	Н	3-фторазетидин-1-ил	Н	F	Н	Н	(1S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил
	1T-22	Н	3-фторазетидин-1-ил	Н	Cl	Н	Н	(4S)-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил
	1T-23	Н	3-фторазетидин-1-ил	Н	Cl	Н	Н	(1S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил
10	1T-24	Н	3-фторазетидин-1-ил	Н	F	Н	Н	6-фтор-3,4-дигидро-2H-тиохромен-4-ил
	1T-25	Н	3-фторазетидин-1-ил	Н	F	Н	Н	(4S)-6-метил-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил
15	1T-26	Н	3-фторазетидин-1-ил	Н	F	Н	Н	(4S)-6-фтор-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил
20	1T-27	Н	3-фторазетидин-1-ил	Н	F	Н	Н	(1S)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил
	1T-28	Н	3-фторазетидин-1-ил	Н	F	Н	Н	(4S)-2,2-диметил-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил]-
25	1T-29	Н	3-фторазетидин-1-ил	Н	F	Н	Н	(4S)-6-циано-3,4-дигидро-2H-хромен-4-ил

30

35

40

45

Таблица 2f: ¹H-ЯМР данные

Номер	¹ H-ЯМР [δ ppm]; растворитель DMSO-d ₆
1T-18	9.09 – 9.07 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.05 – 8.02 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 6.95 – 6.91 (m, 1H), 6.82 – 6.80 (m, 1H), 5.54 – 5.40 (m, 1H), 5.24 – 5.21 (m, 1H), 4.70 – 4.54 (m, 4H), 4.29 – 4.26 (m, 2H), 2.21 – 2.16 (m, 1H), 2.07 – 2.02 (m, 1H)
1T-21	8.96 – 8.94 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.11 – 8.08 (m, 1H), 7.44 – 7.23 (m, 5H), 5.55 – 5.40 (m, 2H), 4.69 – 4.56 (m, 4H), 3.00 – 2.97 (m, 1H), 2.88 – 2.84 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.98 – 1.92 (m, 1H)
1T-24	9.15 – 9.13 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.12 – 8.08 (m, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 2H), 7.10 – 7.05 (m, 1H), 5.55 – 5.40 (m, 1H), 5.22 – 5.21 (m, 1H), 4.68 – 4.54 (m, 4H), 3.17 – 3.09 (m, 2H), 2.26 – 2.15 (m, 2H)
1T-27	9.00 – 8.98 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.11 – 8.08 (m, 1H), 7.44 – 7.12 (m, 5H), 5.59 – 5.41 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 4.67 – 4.56 (m, 4H), 2.80 – 2.73 (m, 2H), 2.03 – 1.74 (m, 4H)
1T-29	9.12 – 9.10 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.12 – 8.08 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.66 – 7.63 (m, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.00 – 6.98 (m, 1H), 5.55 – 5.39 (m, 1H), 5.22 – 5.17 (m, 1H), 4.70 – 4.57 (m, 4H), 4.42 – 4.33 (m, 2H), 2.22 – 2.17 (m, 1H), 2.11 – 2.05 (m, 1H)

Экспериментальная часть - биологические анализы

Примеры тестировали в отдельных биологических анализах один или более раз. При тестировании более одного раза данные сообщаются как средние значения, и как медианные значения, где

- среднее значение, также называемое средним арифметическим значением, представляет собой сумму полученных значений, поделенное на количество повторений тестирования, и

- медианное значение представляет собой среднее число группы значений при ранжировании в порядке возрастания или убывания. Если число значений в наборе данных нечетное, медианным является среднее значение. Если число значений в наборе данных четное, медианное значение является средним арифметическим для двух средних значений.

Примеры были синтезированы один или более раз. При синтезе более одного раза данные биологических анализов представляют в виде средних значений или медианных значений, вычисленных с использованием наборов данных, полученных при тестировании одной или более синтетических партий.

in vitro активность соединений согласно настоящему изобретению может быть продемонстрирована в следующих анализах:

In vitro анализ 1: *C. elegans* Slo-1a - действие в отношении рекомбинантной клеточной линии *C. elegans*

Получение стабильной клеточной линии *C. elegans* CHO

CHO клеточную линию получили из ATCC, код ATCC CRL-9096. Для трансфекции плазмидной ДНК, чтобы экспрессировать *C. elegans* Slo-1a (номер доступа AAL28102) клетки CHO пассировали до 40% конфлюэнтности перед добавлением трансфекционного

раствора в культуру клеток. Трансфекционный раствор включал 300 мкл OptiMEM (Life Technologies, Nr.: 31985), 2 мкл (= 6 мкг) плазмидной ДНК, содержащей ген *C. elegans Slo 1* и 9 мкл FugeneHD (Promega, Nr.: E2311), и его добавляли к клеткам перед инкубацией в течение 48 часов при 37°C, 5% CO₂. Трансфекционную среду заменили

5 на среду отбора, которая содержала дополнительный G418 (2 мг/мл, Invitrogen, Nr.: 10131), и клетки выселили в 384-луночный планшет (300 клеток/луночка). Через несколько недель оставшиеся выжившие клетки были протестированы с помощью чувствительного к напряжению красителя (Membrane Potential Analysis Kit, Molecular Devices Nr.: R8034) на экспрессии K⁺ канала. Клоны положительных клеток очищали методом
10 ограниченного разбавления. Для этого клон с самым высоким и самым надежным сигналом в анализе с чувствительным к напряжению красителем дополнительно субклонировали (инкубировали) в 384-луночном планшете (0,7 клеток/луночка) для получения клональной чистоты. Это создает конечную стабильную клеточную линию CHO, экспрессирующую *C. elegans Slo-1a*.

15 Условия клеточной культуры

Клетки культивировали при 37°C и 5% CO₂ в MEMalpha с Gutamax I (Invitrogen, Nr.: 32571), с добавкой 10% (об./об.) инактивированной теплом фетальной бычьей сывороткой (Invitrogen, Nr.: 10500), G418 (1 мг/мл, Invitrogen, Nr.: 10131). Клетки отделяли
20 с использованием Accutase (Sigma, Nr.: A6964).

20 Измерения мембранного потенциала

Лабораторное тестирование соединений проводили на 384-луночных микротитровальных планшетах (MTPs, Greiner, Nr.: 781092). 8000 клеток/луночка высевали на 384-луночные MTP и культивировали в течение 20-24 часов при 37°C и 5% CO₂.

25 После удаления клеточной культуральной среды клетки промывали один раз тиродом (150 mM NaCl, 0.3 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 0.8 mM NaH₂PO₄, 5 mM глюкозы, 28 mM Hepes, pH 7.4), а затем загружали чувствительный к напряжению краситель набора Membrane Potential Assay, разбавленный в тироде в течение 1 часа при комнатной температуре.

30 После начала измерения флуоресценции с использованием FLIPR Tetra (Molecular Devices, Exc. 510-545 нм, Emm. 565-625 нм) тестируемые соединения добавляли с последующим добавлением KCl тирода (конечная концентрация анализа: 70 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 0.8 mM NaH₂PO₄, 5 mM глюкоза, 28 mM Hepes, pH 7.4, включая чувствительный к напряжению краситель). Измерение было завершено через 7 минут.

35 Статистическая оценка

Данные оценивались с использованием программного обеспечения ActivityBase XLfit (IDBS) для подгонки кривой и расчета полумаксимальной эффективной концентрации (EC₅₀) и сообщаются как отрицательный десятичный логарифм (pE₅₀).

Для следующих примеров pE₅₀ > 6.5-7.5 было обнаружено: 14.

40 Для следующих примеров pE₅₀ > 7.5-8.5 было обнаружено: 5, 13.

Для следующих примеров pE₅₀ > 8.5 было обнаружено: 1, 2, 4, 7, 10, 11, 12, 15, 16, 19, 21.

45 In vitro анализ 2: *D. immitis Slo-1a* - действие в отношении рекомбинантной клеточной линии *D. immitis*

Получение стабильной клеточной линии *D. immitis Slo-1 CHO*

CHO клеточную линию получили из ATCC, код ATCC CRL-9096. Для трансфекции плазмидной ДНК, чтобы экспрессировать *D. immitis Slo-1* (на основе белковой

последовательности JQ730003, кодон, оптимизированный для хомяка) клетки СНО пассировали до 40% конфлюэнтности перед добавлением трансфекционного раствора в культуру клеток. Трансфекционный раствор включал 300 мкл OptiMEM (Life Technologies, Nr.: 31985), 2 мкл (= 6 мкг) плазмидной ДНК, содержащей ген *D. immitis* Slo-1 и 9 мкл FugeneHD (Promega, Nr.: E2311), и его добавляли к клеткам перед инкубацией в течение 48 часов при 37°C, 5% CO₂. Трансфекционную среду заменили на среду отбора, которая содержала дополнительный G418 (2 мг/мл, Invitrogen, Nr.: 10131), и клетки высевали в 384-луночный планшет (300 клеток/луночка). Через несколько недель оставшиеся выжившие клетки были протестированы с помощью чувствительного к напряжению красителя (Membrane Potential Analysis Kit, Molecular Devices Nr.: R8034) на экспрессии K⁺ канала. Клоны положительных клеток очищали методом ограниченного разбавления. Для этого клон с самым высоким и самым надежным сигналом в анализе с чувствительным к напряжению красителем дополнительно субклонировали (инкубировали) в 384-луночном планшете (0,7 клеток/луночка) для получения клональной чистоты. Это создает конечную стабильную клеточную линию СНО, экспрессирующую *D. immitis*_Slo-1.

Условия клеточной культуры

Клетки культивировали при 37°C и 5% CO₂ в MEMalpha с Gutamax I (Invitrogen, Nr.: 32571), с добавкой 10% (об./об.) инактивированной теплом фетальной бычьей сывороткой (Invitrogen, Nr.: 10500), G418 (1 мг/мл, Invitrogen, Nr.: 10131). Клетки отделяли с использованием Accutase (Sigma, Nr.: A6964).

Измерения мембранного потенциала

Лабораторное тестирование соединений проводили на 384-луночных микротитровальных планшетах (MTPs, Greiner, Nr.: 781092). 8000 клеток/луночка высевали на 384-луночные МТР и культивировали в течение 20-24 часов при 37°C и 5% CO₂.

После удаления клеточной культуральной среды клетки промывали один раз тиродом (150 mM NaCl, 0.3 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 0.8 mM NaH₂PO₄, 5 mM глюкозы, 28 mM Hepes, pH 7.4), а затем загружали чувствительный к напряжению краситель набора Membrane Potential Assay, разбавленный в тироде в течение 1 часа при комнатной температуре.

После начала измерения флуоресценции с использованием FLIPR Tetra (Molecular Devices, Exc. 510-545 нм, Emm. 565-625 нм) тестируемые соединения добавляли с последующим добавлением KCl тирода (конечная концентрация анализа: 70 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 0.8 mM NaH₂PO₄, 5 mM глюкоза, 28 mM Hepes, pH 7.4, включая чувствительный к напряжению краситель). Измерение было завершено через 7 минут.

Статистическая оценка данных

Данные оценивались с использованием программного обеспечения ActivityBase XLfit (IDBS) для подгонки кривой и расчета полумаксимальной эффективной концентрации (EC₅₀) и сообщаются как отрицательный десятичный логарифм (pE₅₀).

Для следующих примеров pE₅₀ > 5.3-6.5 было обнаружено: 8, 9, 13, 14, 17, 18, 19.

Для следующих примеров pE₅₀ > 6.5-7.5 было обнаружено: 1, 10, 12, 15, 20.

Для следующих примеров pE₅₀ > 7.5-8.5 было обнаружено: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 16, 22.

In vitro анализ 3: *Nippostrongylus brasiliensis* (NIPOBR)

Взрослых особей *Nippostrongylus brasiliensis* промывали физиологическим буфером, содержащим 100 Ед/мл пенициллина, 0,1 мг/мл стрептомицина и 2,5 мкг/мл амфотерицина В. Тестируемые соединения растворяли в DMSO и червей инкубировали в среде до

конечной концентрации 10 мкг/мл (10 частей на миллион), соответственно, 1 мкг/мл (1 часть на миллион). Аликвоту среды использовали для определения активности ацетилхолинэстеразы по сравнению с отрицательным контролем. Принцип измерения ацетилхолинэстеразы в качестве показателя антигельминтной активности описан в

5 Rapson et al (1986) and Rapson et al (1987).

Для следующих примеров активность (подавление AChE по сравнению с отрицательным контролем) составляла более 80% при 10 мкг/мл: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22.

10 Для следующих примеров активность (подавление AChE по сравнению с отрицательным контролем) составляла более 80% при 1 мкг/мл: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22.

In vitro анализ 4: *Dirofilaria immitis microfilariae* (DIROIM L1)

15 ≥ 250 *Dirofilaria immitis microfilariae*, которые были свежес очищены от крови, добавляли в лунки микротитровального планшета, содержащего питательную среду и тестируемое соединение в DMSO. Соединения протестировали в анализе зависимости от концентрации дважды. Личинки, подвергнутые воздействию DMSO, но не тестируемых соединений, применяли в качестве отрицательных контролей. Личинки оценивали через 72 часа инкубации с соединением. Эффективность определили как уменьшение подвижности по сравнению с отрицательным контролем. На основе оценки широкого диапазона

20 концентраций, кривые концентрация-ответ, а также EC₅₀-значения вычисляли.

Для следующих примеров EC₅₀ составляла < 0.1 частей на миллион: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22.

In vitro анализ 5: *Dirofilaria immitis* (DIROIM L4)

25 10 личинок третьей стадии *Dirofilaria immitis*, которые только выделили из их вектора (промежуточный хозяин), добавляли в лунки микротитровального планшета, содержащего питательную среду и тестовое соединение в DMSO. Соединения протестировали в анализе зависимости от концентрации дважды. Личинки, подвергнутые воздействию DMSO, но не тестируемых соединений, применяли в качестве отрицательных контролей. Личинки оценивали через 72 часа инкубации с соединением. В течение этих

30 72 часов инкубации большинство личинок отрицательного контроля перешли в личинки четвертой стадии.

Эффективность определили как уменьшение подвижности по сравнению с отрицательным контролем. На основе оценки широкого диапазона концентраций, кривые концентрация-ответ, а также EC₅₀-значения вычисляли.

35 Для следующих примеров EC₅₀ составляла < 0.1 частей на миллион: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22.

In vitro анализ 6: *Cooperia curticei* (COOPCU)

Растворитель: диметилсульфоксид

40 Для получения подходящего препарата активного соединения 10 мг активного соединения растворяли в 0.5 мл растворителя, и концентрат растворяли раствором Рингера до желаемой концентрации.

Около 40 личинок нематоды (*Cooperia curticei*) переносили в тестовую пробирку, содержащую раствор соединения.

45 Через 5 дней измеряли процент смертности личинок. 100% эффективность означает, что все личинки убиты; 0% означает, что ни одна личинка не убита.

В этом испытании, например, следующие соединения из примеров получения показали хорошую активность 90% при норме нанесения 20 частей на миллион: 1.

В этом испытании, например, следующие соединения из примеров получения показали

хорошую активность 100% при норме нанесения 4 частей на миллион: 2.

В этом испытании, например, следующие соединения из примеров получения показали хорошую активность 90% при норме нанесения 4 частей на миллион: 1.

В этом испытании, например, следующие соединения из примеров получения показали
5 хорошую активность 100% при норме нанесения 0.8 частей на миллион: 2.

В этом испытании, например, следующие соединения из примеров получения показали хорошую активность 90% при норме нанесения 0.8 частей на миллион: 1.

In vitro анализ 7: *Haemonchus contortus* (НАЕМСО)

Растворитель: диметилсульфоксид

10 Для получения подходящего препарата активного соединения 10 мг активного соединения растворяли в 0.5 мл растворителя, и концентрат растворяли раствором Рингера до желаемой концентрации.

Около 40 личинок красного желудочного червя (*Haemonchus contortus*) переносили в тестовую пробирку, содержащую раствор соединения.

15 Через 5 дней измеряли процент смертности личинок. 100% эффективность означает, что все личинки убиты, 0% означает, что ни одна личинка не убита.

В этом испытании, например, следующие соединения из примеров получения показали хорошую активность 90% при норме нанесения 20 частей на миллион: 2.

В этом испытании, например, следующие соединения из примеров получения показали
20 хорошую активность 80% при норме нанесения 20 частей на миллион: 1.

В этом испытании, например, следующие соединения из примеров получения показали хорошую активность 90% при норме нанесения 4 частей на миллион: 2.

Примеры композиции

25 Примерные композиции состояли из активного вещества в 10% Transcutol, 10% Cremophor EL и 80% изотоническом солевом растворе. Сначала активное вещество растворяли в Transcutol. После растворения в Transcutol добавляли Cremophor и изотонический солевой раствор. Эти композиции использовались в качестве рабочих композиций в следующем анализе in vivo.

30 Примером композиции согласно настоящему изобретению является следующая примерная композиция F1. Затем активное вещество растворили в Transcutol с образованием сток-раствора А. Затем 0.100 мл этого сток-раствора А взяли, и 0.100 мл Cremophor EL и 0.800 мл изотонического солевого раствора добавляли. Полученная жидкая композиция (пример композиции F1) имела объем 1 мл.

Сток-раствор А:

35 4.0 мг соединение из примера 2,

Пример композиции F1:

0.100 мл сток-раствора А,

0.100 мл Cremophor EL, и

0.800 мл изотонического солевого раствора.

40 In vivo анализ

Haemonchus contortus / *Trichostrongylus colubriformis* / песчанка

Песчанок, экспериментально зараженных *Haemonchus* и/или *Trichostrongylus*, обрабатывали один раз во время поздней препотентности. Тестируемые соединения получали в виде растворов или суспензий и применяли перорально или
45 интраперитонеально. Для обоих применений использовалась одна и та же форма применения. Объем применения обычно составлял максимум 20 мл/кг. В качестве примера, песчанку с массой тела 40 г обрабатывали 0,200 мл композиции примера F1. Это соответствовало обработке 20 мг/кг массы тела.

Эффективность определяли для каждой группы как уменьшение количества червей в желудке и тонкой кишке, соответственно, после вскрытия по сравнению с количеством червей в контрольной группе, инфицированной и получавшей плацебо.

Следующие примеры были протестированы и имели активность $\geq 70\%$ или выше при данной обработке:

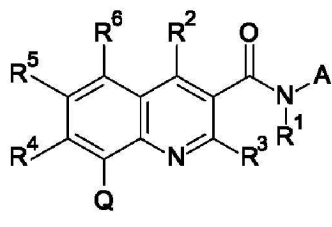
Обработка	<i>Haemonchus contortus</i>	<i>Trichostrongylus colubriformis</i>
≤ 0.3 мг/кг интраперитонеально	Пример № 2	

Следующие примеры были протестированы и имели активность $\geq 80\%$ или выше при данной обработке:

Обработка	<i>Haemonchus contortus</i>	<i>Trichostrongylus colubriformis</i>
≤ 10 мг/кг интраперитонеально	Примеры № 2; 3; 4	Пример № 4

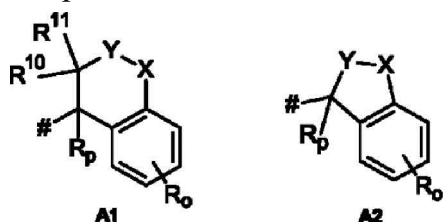
(57) Формула изобретения

1. Соединение общей формулы (I):



в которой:

A представляет собой A1 или A2,



o представляет собой 0, 1 или 2,

R выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-алкокси и циано,

R_p выбран из группы, состоящей из водорода,

X выбран из группы, состоящей из CR⁷R⁸, O и S,

Y представляет собой CR⁷R⁸ или O,

R¹ представляет собой водород или C₁-C₄-алкил,

R² выбран из группы, состоящей из тетрагидро-2H-пирин-4-ила, 3,6-дигидро-2H-

пиран-4-ила, этила и 3-фторазетидин-1-ила,

R^3 представляет собой водород,

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -ОН, циано, C_1 - C_4 -алкила,
 5 C_1 - C_4 -галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C_1 - C_4 -алкокси,
 C_1 - C_4 -галогеналкокси, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, предпочтительно водорода,
 галогена и C_1 - C_4 -алкокси, более предпочтительно фтора, хлора, метокси и изопропокси,

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода,

10 R^6 выбран из группы, состоящей из водорода,

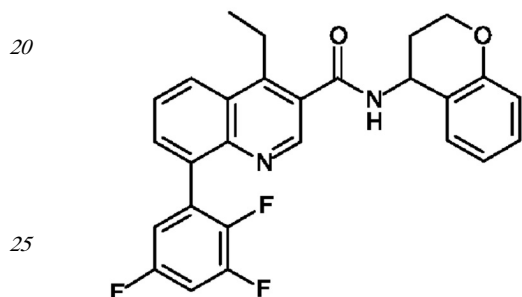
R^7 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 -алкила,

R^8 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 -алкила,

15 R^{10} выбран из группы, состоящей из водорода,

R^{11} представляет собой водород,

Q представляет собой 2,3,5-трифторфенил,
 где соединение формулы

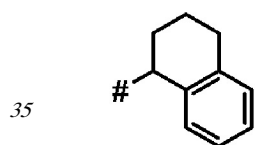


исключено;

или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически или ветеринарно приемлемая
 30 соль, или их смесь.

2. Соединение по п. 1, где:

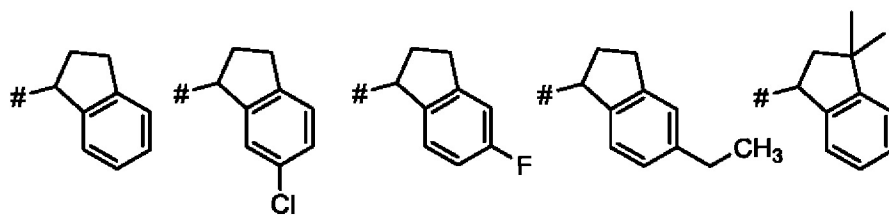
A выбран из группы, состоящей из



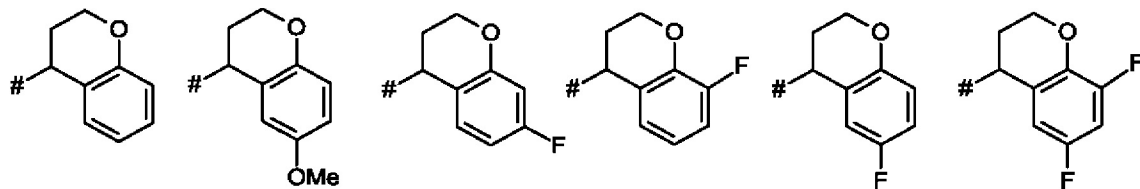
40

45

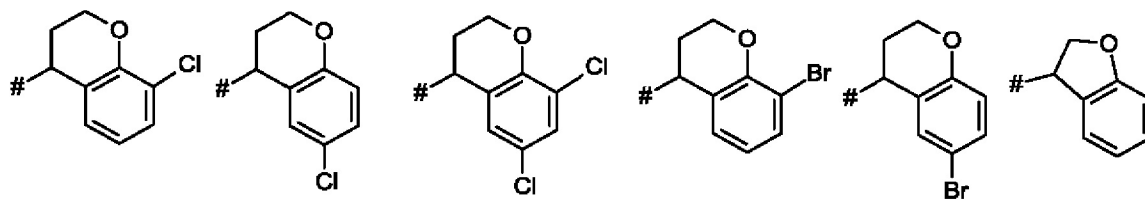
5



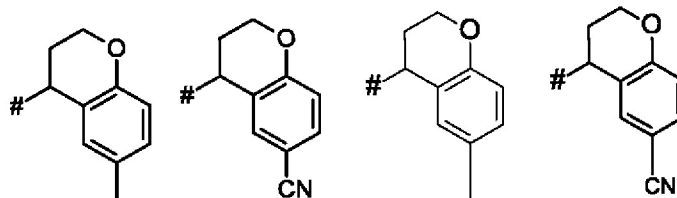
10



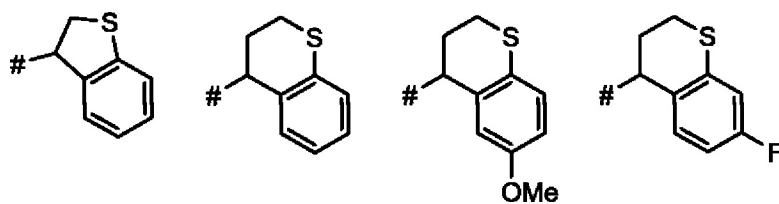
15



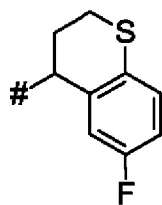
20



25

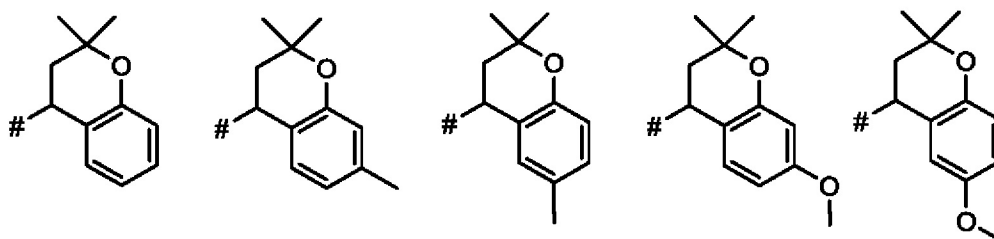


30

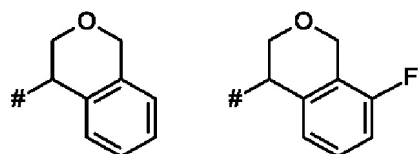


35

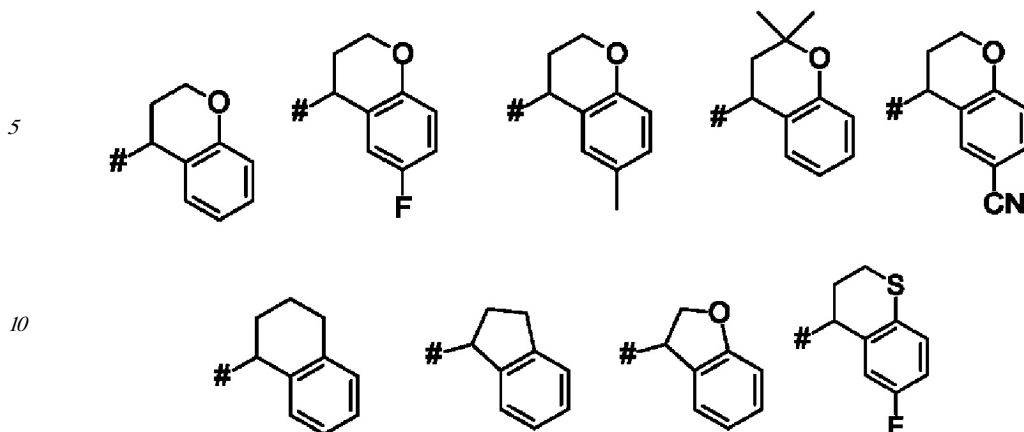
40



45



предпочтительно



15 R^1 представляет собой водород или метил,

R^2 выбран из группы, состоящей из тетрагидро-2H-пиран-4-ила, 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ила, этила и 3-фторазетидин-1-ила,

R^3 представляет собой водорода,

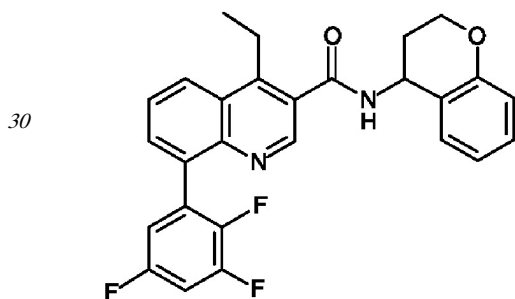
20 R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, фтора, хлора, -ОН, циано, метила, метокси, трифторметила и трифторметокси, предпочтительно водорода, фтора, хлора, метокси и изопропокси,

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода,

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода,

25 Q представляет собой 2,3,5-трифторфенил,

где соединение формулы



исключено;

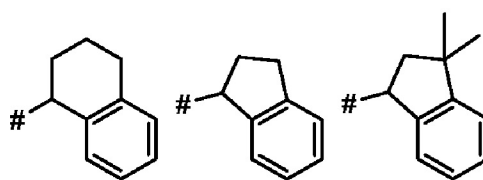
или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически или ветеринарно приемлемая соль, или их смесь.

3. Соединение по п. 1, где:

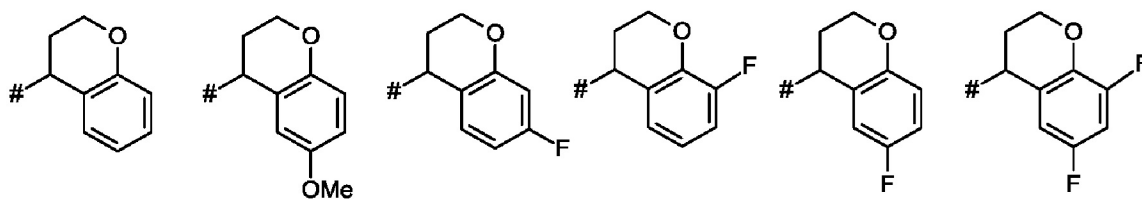
40 А выбран из группы, состоящей из

45

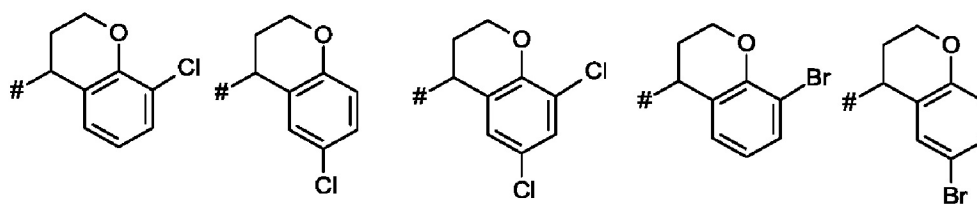
5



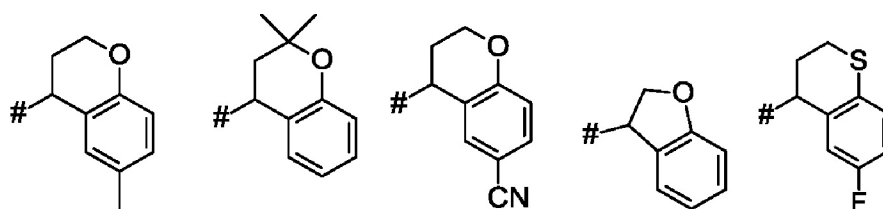
10



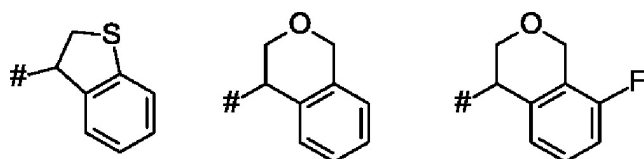
15



20



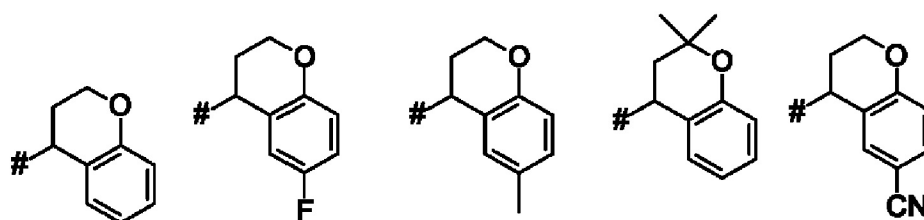
25



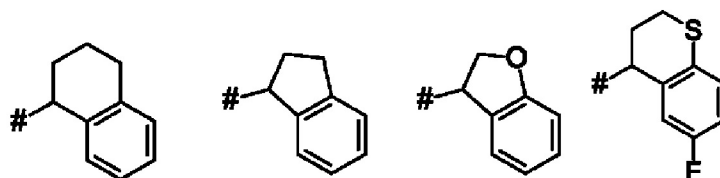
30

предпочтительно

35



40



R^1 представляет собой водород или метил,

45

R^2 выбран из группы, состоящей из тетрагидро-2Н-пиран-4-ила, 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ила, этила и 3-фторазетидин-1-ила,

R^3 представляет собой водород,

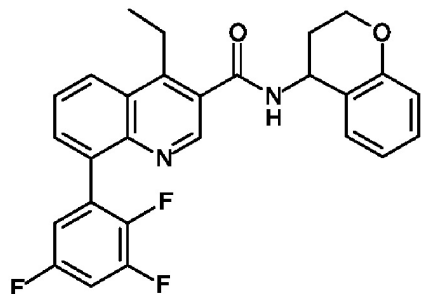
R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, хлора, фтора, метила, метокси, изопропокси и трифторметила, предпочтительно хлора, фтора, метокси и изопропокси,

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода,

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода,

Q представляет собой 2,3,5-трифторфенил,

где соединение формулы



исключено;

или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически или ветеринарно приемлемая соль, или их смесь.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где:

R^2 представляет собой тетрагидро-2H-пиран-4-ил,

Q представляет собой 2,3,5-трифторфенил,

и их стереоизомер, таутомер или фармацевтически или ветеринарно приемлемая соль, или их смесь.

5. Соединение по любому из пп. 1-3, где:

R^2 представляет собой 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил,

Q представляет собой 2,3,5-трифторфенил,

или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически или ветеринарно приемлемая соль, или их смесь.

6. Соединение по любому из пп. 1-3, где:

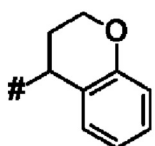
R^2 представляет собой этил,

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, ОН, циано, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_4 -галогеналкила, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, C_1 - C_4 -алкокси,

C_1 - C_4 -галогеналкокси, имеющего от 1 до 5 атомов галогена, предпочтительно водорода, галогена и C_1 - C_4 -алкокси, более предпочтительно фтора, хлора, метокси и изопропокси,

Q представляет собой 2,3,5-трифторфенил,

при условии, что R^4 не представляет собой водород, когда А представляет собой



или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически или ветеринарно приемлемая соль, или их смесь.

7. Соединение по любому из пп. 1-3, где:

R^2 представляет собой 3-фторазетидин-1-ил,

Q представляет собой 2,3,5-трифторфенил,
или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически или ветеринарно приемлемая
соль, или их смесь.

8. Способ получения соединения общей формулы (I) по любому из пп. 1-7, причем
указанный способ включает стадию введения промежуточного соединения общей
формулы 1N:



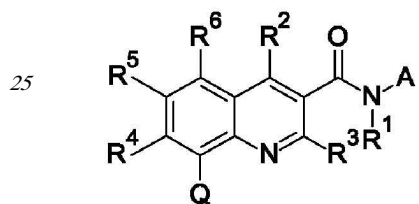
1N,

15 в которой A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ и Q имеют значения, как определено для соединения
общей формулы (I) по любому из пп. 1-7,
в реакцию с соединением общей формулы 1F:



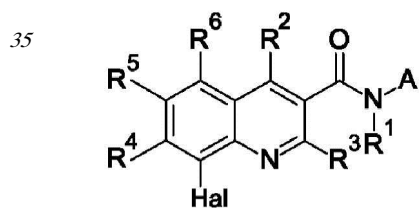
20 1F,

в которой R² представляет собой 3-фторазетидин, получая таким образом соединение
общей формулы (I):



(I),

30 в которой A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ и Q имеют значения, как определено для соединения
общей формулы (I) по любому из пп. 1-7, и R² представляет собой 3-фторазетидин,
или стадию введения промежуточного соединения общей формулы 1T:

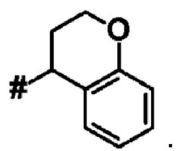


40 1T,

в которой A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ имеют значения, как определено для соединения
общей формулы (I) по любому из пп. 1-7, и в которой Hal представляет собой галоген,
в частности хлор, бром или иод,

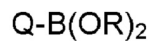
45 при условии, что R⁴ не представляет собой водород, когда R² представляет собой

этил, и когда А представляет собой #



5

в реакцию с соединением общей формулы 1H:

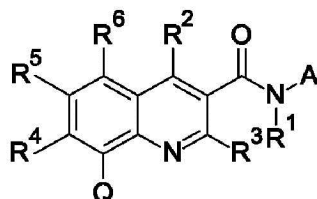


1H,

10

в которой Q представляет собой 2,3,5-трифторфенил, и каждый R индивидуально может представлять собой H или Me или оба R представляют собой пинаколат, получая таким образом соединение общей формулы (I):

15

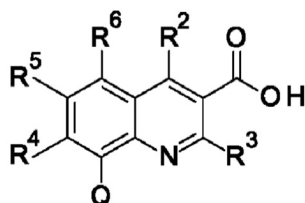


(I),

20

в которой A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ и Q имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пп. 1-7, или стадию введения промежуточного соединения общей формулы 1W:

25



1W,

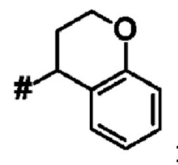
30

в которой Q, R², R³, R⁴, R⁵ и R⁶ имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пп. 1-7,

при условии, что R⁴ не представляет собой водород, когда R² представляет собой

35

этил, и когда А представляет собой #



в реакцию с соединением общей формулы 1M:

40

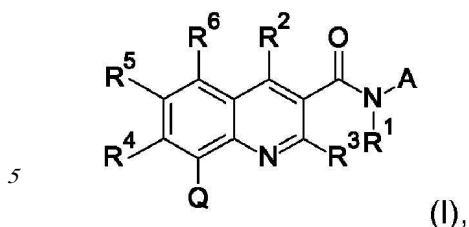


1M,

45

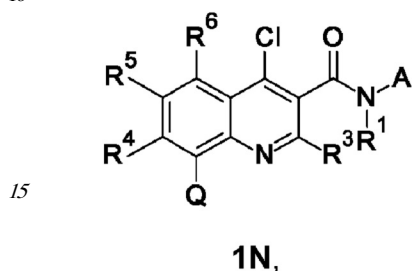
в которой R¹ и А имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пп. 1-7,

получая таким образом соединение общей формулы (I):



в которой A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ и Q имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пп. 1-7,

10 или стадию введения промежуточного соединения общей формулы 1N:



в которой Q, A, R¹, R³, R⁴, R⁵ и R⁶ имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пп. 1-7,

20 в реакцию с соединением общей формулы 2A:

R²Met-X

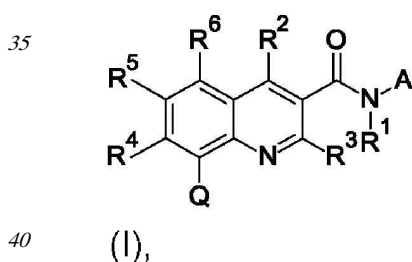
2A,

25 в которой R² представляет собой этил или 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил, при условии, что R⁴ не представляет собой водород, когда R² представляет собой

30 этил, и когда A представляет собой # ;

Met представляет собой магний или цинк, и X представляет собой хлор, бром или иод,

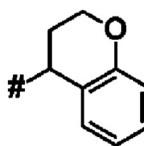
получая таким образом соединение общей формулы (I):



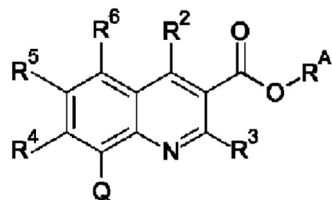
в которой A, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ и Q имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пп. 1-7, и R² представляет собой этил или 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил, при условии, что R⁴ не представляет собой водород, когда R²

45

представляет собой этил, и когда А представляет собой #



9. Соединение общей формулы (II):



(II),

в которой:

R^2 представляет собой ОН или имеет значения, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пп. 1-7,

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и Q имеют значения, как определено для соединения общей формулы (I) по любому из пп. 1-7, и

R^A представляет собой Н или C_1 - C_4 -алкил,

или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически или ветеринарно приемлемая соль, или их смесь.

10. Фармацевтическая композиция для контроля, лечения и/или профилактики гельминтной инфекции, содержащая соединение общей формулы (I) по любому из пп. 1-7 в эффективном количестве и один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

11. Применение соединения общей формулы (I) по любому из пп. 1-7 для контроля, лечения и/или профилактики заболевания, где заболеванием является гельминтная инфекция.

12. Применение соединения общей формулы (I) по любому из пп. 1-7 для получения лекарственного средства для контроля, лечения и/или профилактики заболевания, где заболеванием является гельминтная инфекция.

13. Способ контроля гельминтных инфекций у людей и/или животных посредством введения антигельминтно эффективного количества по меньшей мере одного соединения общей формулы (I) по любому из пп. 1-7 человеку или животному, нуждающемуся в этом.